

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO CLINICO Y EPIDEMIOLOGICO
DE LAS TRISOMIAS 13 Y 18
EN UNA POBLACION ESPAÑOLA (1981-1992)**

TESIS DOCTORAL

MIGUEL URIOSTE AZCORRA

MADRID, 1993

FE DE ERRATAS

Página 269: Tabla 98, Secuencias: las hernias diafragmáticas son: **2**

Página 274: Tabla 101: la tabla con "Disgenesia caudal y Acrorrenal" debe ser:

DISGENESIA CAUDAL		
	-	+
ACRORRENAL	- 28	1
	+ 3	5

Tabla 101: Los resultados del test estadístico en los DZD digestivo y genital son:

$$p \text{ de Fisher} = 0,022 \quad \text{Bonferroni} = 0,36$$

Página 278: Tabla 103, los valores del DZD de primeros arcos (P.A.) en los síndromes recesivos (AR) son:

$$\frac{2}{0,17-1,40-5,08}$$

Página 279: Tabla 104, el pie de esta tabla debe ser:

PO: Polimalformados ; EF: Embriofetopatías; SC: Síndromes cromosómicos, excluidas las trisomías 13 y 18; T13: Trisomía 13; T18: Trisomía 18; ACR.: DZD Acrorrenal; ART.: DZD de Articulaciones; COL.: DZD de Columna; COR.: DZD de Corazón; D.C.: Displasia Caudal; GEN.: DZD de Genitales; HOL.: DZD de Holoprosencefalia; L.M.: DZD de Línea Media; OJO.: DZD de Ojos; P.A.: DZD de Primeros Arcos; SNC.: DZD de Sistema Nervioso Central; URI.: DZD de Riñón y Vías Urinarias.

Página 282: Se adjunta una nueva versión de la Tabla 105



ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL
DE MALFORMACIONES CONGENITAS
(ECEMC)

Dra. M. L. MARTINEZ FRIAS
Teléfono 394 15 87

MARIA LUISA MARTINEZ FRIAS, DIRECTORA DEL
ESTUDIO COLABORATIVO ESPAÑOL DE
MALFORMACIONES CONGENITAS

CERTIFICA: que ha dirigido el trabajo
"Estudio clínico y epidemiológico de las
trisomías 13 y 18 en una población
española (1981-1992)", que será
presentado por D. Miguel Urioste Azcorra
para optar al Grado de Doctor en
Medicina.

En Madrid, a veintitres de Septiembre de
mil novecientos noventa y tres

Fdo. Dra. M.L. Martínez Frías

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Las trisomías 13 y 18 constituyen unas de las principales patologías congénitas tanto por su relevancia clínica como, sobre todo, por su elevada mortalidad y alto coste médico quirúrgico. El análisis clínico de los sujetos afectados y el análisis epidemiológico de las variables y posibles factores de riesgo, incrementan nuestro conocimiento sobre la etiología y sobre el comportamiento de las trisomías 13 y 18.

Considero que los resultados obtenidos en la Memoria "Estudio clínico y epidemiológico de las trisomías 13 y 18 en una población española (1981-1992)" realizado por D. Miguel Urioste Azcorra son de un enorme interés en el área sanitaria, no sólo porque constituyen el primer trabajo epidemiológico efectuado en nuestro país sobre estas patologías, sino también, por el escaso número de estudios caso-control publicados a este respecto en la literatura científica internacional. Sus resultados ofrecen pautas encaminadas a la prevención de la aparición de trisomías 13 y 18 en recién nacidos vivos. Además ofrecen las tablas de riesgo para cada año de edad materna que tienen una alta aplicabilidad en el asesoramiento genético.

V.º B.º
EL TUTOR (2)



Fdo.: 14-VI-93

(fecha y firma)

D.N.I.: 50.025.130

El Director de la Tesis



Fdo.: 14-VI-93

(fecha y firma)

D.N.I.: 25.849.841

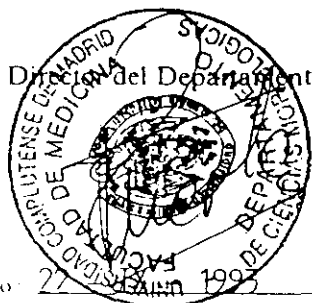
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

El Consejo de Departamento de Ciencias Morfológicas I, en su reunión del día 28 de junio de 1993 acordó informar favorablemente para su defensa el trabajo titulado: "Estudio clínico y epidemiológico de las trisomías 13 y 18 en una población española (1981-1992)", realizado por D. Miguel Urioste Azcorra.

Fecha reunión
Consejo Departamento

28 de junio de 1993

El Director del Departamento



Fdo.: 27

(fecha y firma)

A Nené y Camino.

A mis padres.

A Rosa y Mamen.

AGRADECIMIENTOS

A la Profesora **María Luisa Martínez-Frías**, directora de esta tesis doctoral, quien en calidad de maestra y amiga me inició en la disciplina de la Genética Médica. Su constante estímulo y el apoyo que siempre me ha ofrecido, han hecho posible la realización de esta memoria.

A todos los miembros del **Grupo Periférico del ECEMC**, por su trabajo desinteresado en la recogida de la información.

A **Amelia Villa Milla, María del Mar Flores Díaz y Teresa López Jiménez**, por su colaboración en el análisis citogenético de los casos.

Al Profesor **Luis Prieto Valiente**, por su inestimable ayuda en la realización e interpretación del análisis estadístico de los datos.

A **Mariano LLorente Cerro y Emilio Sánchez Cerrato**, por la realización del tratamiento informático de este trabajo.

A **Carmen Ruiz Tovar**, por el ánimo que siempre me ha mostrado y su paciente colaboración en la corrección de este trabajo.

Al resto de mis compañeros del **Grupo Coordinador del ECEMC**, por el apoyo que en todo momento me han prestado.

Al Profesor **Javier Puerta Fonollá**, por su confianza y las facilidades que me ha brindado para la realización de este trabajo.

INDICE.

	Pgs
INDICE DE CUADROS, FIGURAS, GRAFICAS Y TABLAS.....	11
INTRODUCCION.....	15
1.- ANTECEDENTES HISTORICOS.	18
1.1.- Descubrimiento del número de cromosomas humanos.....	19
1.2.- Detección de las primeras anomalías cromosómicas.....	19
1.3.- Descubrimiento de las técnicas de bandeo cromosómico.....	21
1.4.- Desarrollo de los métodos citogenéticos.....	22
2.- TERMINOLOGIA CROMOSOMICA.	24
3.- DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS ANOMALIAS CROMOSOMICAS.....	28
3.1.- Anomalías numéricas.	29
3.2.- Anomalías estructurales.	33
3.2.1.- <i>Anomalías estructurales estables</i>	34
3.2.2.- <i>Anomalías estructurales inestables</i>	41
4.- CITOGENETICA DE POBLACIONES.	44
4.1.- Estudios citogenéticos en gametos humanos.	46
4.2.- Estudios citogenéticos en abortos.....	54
4.3.- Estudios citogenéticos prenatales.....	62
4.4.- Estudios citogenéticos en recién nacidos.	70
4.4.1.- <i>Recién nacidos muertos</i>	70
4.4.2.- <i>Recién nacidos vivos</i>	72
4.5.- Estudios citogenéticos en pacientes con defectos congénitos.....	76
5.- CAUSAS, ORIGEN Y FACTORES DE RIESGO DE LAS TRISOMIAS AUTOSOMICAS.	80
5.1.- Mecanismos causales de las trisomías autosómicas.	80
5.1.1.- <i>No-disyunción</i>	81
5.2.- Origen de las trisomías autosómicas.....	83
5.3.- Factores relacionados con la aparición de las trisomías autosómicas.	89
5.3.1.- <i>Factores genéticos</i>	91
5.3.2.- <i>Factores ambientales</i>	100

5.3.3.- Características individuales.....	106
6.- ASPECTOS CLINICOS DE LAS TRISOMIAS 13 Y 18.....	114
6.1.- Trisomía 13.....	120
6.1.1.- Crecimiento, desarrollo y supervivencia.....	120
6.1.2.- Patrón malformativo.....	123
6.2.- Trisomía 18.....	125
6.2.1.- Crecimiento, desarrollo y supervivencia.....	125
6.2.2.- Patrón malformativo.....	127
OBJETIVOS	133
MATERIAL Y METODOS	136
1.- MATERIAL.	137
1.1.- Diseño del programa.....	137
1.2.- Recogida de la información.....	138
1.2.1.- Información clínico-epidemiológica.....	138
1.2.2.- Información citogenética.....	139
1.3.- Análisis clínico en el ECEMC. Definición y preparación del material utilizado.....	140
1.4.- Cobertura del programa y población estudiada.....	148
1.5.- Hospitales colaboradores.....	150
2.- METODOS.	153
2.1.- Selección de los casos.....	153
2.2.- Selección de los controles.....	153
2.3.- Métodos estadísticos.....	155
2.3.1.- Análisis de factores de riesgo.....	155
2.3.2.- Factores con más de dos niveles.....	157
2.3.3.- Otros métodos estadísticos.....	158
2.4.- Variables incluidas en el análisis.....	158
RESULTADOS.....	163
1.- FRECUENCIAS GLOBALES.....	164
2.- ANALISIS DE VARIABLES.....	167
2.1.- Características de la pareja.....	167
2.1.1.- Edad materna.....	167
2.1.1.1.- Análisis global.....	167

2.1.1.2.- Distribución quinquenal.....	169
2.1.1.3.- Distribución por cada año de edad materna.....	174
2.1.2.- Edad paterna.....	183
2.1.3.- Número de gestaciones.....	187
2.1.4.- Edad materna, edad paterna y número de gestaciones.....	190
2.1.5.- Grado de escolaridad materna.....	193
2.1.6.- Fertilidad.....	195
2.1.6.1.- Estudios y/o tratamientos de fertilidad en la pareja.....	196
2.1.6.2.- Utilización de anticonceptivos.....	197
2.1.7.- Grupos sanguíneos y factor Rh.....	201
2.1.8.- Menstruaciones y menarquia.....	205
2.2.- Características de la familia.....	207
2.2.1.- Consanguinidad.....	207
2.2.2.- Antecedentes de malformaciones.....	208
2.3.- Características de la gestación.....	211
2.3.1.- Metrorragia.....	211
2.3.2.- Líquido amniótico.....	212
2.4.- Factores de riesgo.....	214
2.4.1.- Enfermedades crónicas maternas.....	215
2.4.2.- Tabaquismo materno.....	217
2.4.3.- Consumo materno de alcohol.....	220
2.4.4.- Consumo materno de cafeína.....	222
3.- ANALISIS CLINICO.....	224
3.1.- Características del niño.....	225
3.1.1.- Sexo.....	225
3.1.2.- Peso al nacimiento y edad gestacional.....	227
3.1.3.- Grupo sanguíneo y factor Rh.....	238
3.1.4.- Mortalidad.....	240
3.2.- Características del parto.....	241
3.2.1.- Tipo de parto y presentación al parto.....	241
3.2.2.- Placenta y cordón umbilical.....	244
3.3.- Análisis de los defectos congénitos.....	247
3.3.1.- Descripción de los defectos: tipos y localización.....	248
3.3.2.- Patrones de defectos.....	265
3.3.2.1.- Asociaciones de defectos de zona de desarrollo.....	272
3.3.3.- Especificidad de los defectos de zona de desarrollo.....	276
3.3.4.- Comparación entre el cuadro clínico de las trisomías 13 y 18. Defectos o patrones discriminantes.....	280
DISCUSION	285
Frecuencias globales de las trisomías 13 y 18.....	290

Edad materna.	297
Edad paterna.	309
Importancia de los factores genéticos en la causalidad de las trisomías. ...	311
Importancia de los factores ambientales en la causalidad de las trisomías.	316
Características del recién nacido con trisomía 13 ó 18.	318
Cuadro clínico del recién nacido con trisomía 13 ó 18.	328
CONCLUSIONES.....	348
BIBLIOGRAFIA.....	353

INDICE DE CUADROS, FIGURAS, GRAFICAS Y TABLAS.

	Pgs
CUADRO 1. Hitos en la historia de la citogenética humana.....	18
CUADRO 2. Definición y clasificación de las anomalías cromosómicas	28
CUADRO 3. Resumen de los hallazgos en gametos humanos	53
CUADRO 4. Resumen de los hallazgos en estudios de abortos.....	61
CUADRO 5. Resumen de los hallazgos en los estudios prenatales	69
CUADRO 6. Resumen de los hallazgos en recién nacidos muertos.....	72
CUADRO 7. Resumen de los hallazgos en recién nacidos vivos	75
CUADRO 8. Resumen de los hallazgos en recién nacidos malformados	78
CUADRO 9. Resumen de las causas de las trisomías autosómicas	87
CUADRO 10. Resumen del origen parental de las trisomías autosómicas.....	88
CUADRO 11. Resumen de los resultados	289
FIGURA 1. Representación de dos cromosomas durante la división celular	25
FIGURA 2. Cariotipo masculino con trisomía 18 (47, XY, +18).....	31
FIGURA 3. Cariotipo con tetraploidía (92, XXYY)	32
FIGURA 4. Representación de las principales anomalías estructurales	37
FIGURA 5. Aspectos clínicos de la Trisomía 13	122
FIGURA 6. Aspectos clínicos de la Trisomía 18	130
FIGURA 7. Aspectos clínicos de la Trisomía 13	256
FIGURA 8. Aspectos clínicos de la Trisomía 18	262
FIGURA 9. Aspectos clínicos de la Trisomía 18	339
FIGURA 10. Aspectos clínicos de la Trisomía 13	341
GRAFICA 1. Distribución de los casos con trisomías 13 y 18 por quinquenios de edad materna.....	171
GRAFICA 2. Trisomía 13: Casos y controles por edad materna	172
GRAFICA 3. Trisomía 18: Casos y controles por edad materna	173
GRAFICA 4. Distribución de la prevalencia de trisomía 13 por años de edad materna	176
GRAFICA 5. Distribución de la prevalencia de trisomía 18 por años de edad materna	178
GRAFICA 6. Percentiles de peso/edad gestacional para hembras con trisomía 13.....	234
GRAFICA 7. Percentiles de peso/edad gestacional para varones con trisomía 13.....	235
GRAFICA 8. Percentiles de peso/edad gestacional para hembras con trisomía 18.....	236
GRAFICA 9. Percentiles de peso/edad gestacional para varones con trisomía 18.....	237
TABLA 1 Porcentaje de mortalidad de fetos portadores de una alteración cromosómica después de las semanas 16-18 de gestación	47
TABLA 2. Tipos de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos con alteración cromosómica.....	56
TABLA 3. Tipos de trisomías en abortos espontáneos.....	57
TABLA 4. Proporciones estimadas de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos según la edad gestacional.....	59
TABLA 5. Anomalías cromosómicas detectadas en amniocentesis según la edad materna.....	66
TABLA 6. Anomalías cromosómicas detectadas en vellosidades coriales según la edad materna	68

TABLA 7.	Incidencia de alteraciones cromosómicas en recién nacidos muertos o fallecidos en el periodo neonatal	71
TABLA 8.	Anomalías cromosómicas en recién nacidos vivos no seleccionados	73
TABLA 9.	Origen de la no disyunción en abortos espontáneos	85
TABLA 10.	Factores relacionados con la no disyunción.....	90
TABLA 11.	Clasificación de los recién nacidos con defectos congénitos según el tipo de presentación clínica	142
TABLA 12.	Material utilizado (Periodo: Enero de 1981-Junio de 1992)	149
TABLA 13.	Relación de los hospitales que aportaron datos al presente estudio.....	151-2
TABLA 14.	Descripción de las variables analizadas	161
TABLA 15.	Trisomía 13: Comparación de las medias de edad materna	168
TABLA 16.	Trisomía 18: Comparación de las medias de edad materna	168
TABLA 17.	Trisomía 13: Distribución de los casos por grupos quinquenales de edad materna.....	169
TABLA 18.	Trisomía 18: Distribución de los casos por grupos quinquenales de edad materna.....	170
TABLA 19.	Trisomía 13: Distribución de los casos y de los controles por grupos quinquenales de edad materna.....	172
TABLA 20.	Trisomía 18: Distribución de los casos y de los controles por grupos quinquenales de edad materna.....	173
TABLA 21.	Trisomía 13: Distribución de la prevalencia por años de edad materna	175
TABLA 22.	Trisomía 18: Distribución de la prevalencia por años de edad materna	177
TABLA 23.	Prevalencia de trisomía 13 por años de edad materna a partir de la ecuación propuesta	181
TABLA 24.	Prevalencia de trisomía 18 por años de edad materna a partir de la ecuación propuesta	182
TABLA 25.	Trisomía 13: Comparación de las medias de edad paterna	183
TABLA 26.	Trisomía 18: Comparación de las medias de edad paterna	183
TABLA 27.	Trisomía 13: Distribución de los casos y de los controles por quinquenios de edad paterna.....	184
TABLA 28.	Trisomía 18: Distribución de los casos y de los controles por quinquenios de edad paterna.....	185
TABLA 29.	Comparación de las medias de la diferencia entre las edades de los padres ..	186
TABLA 30.	Trisomía 13: Comparación de las medias de gestaciones maternas	187
TABLA 31.	Trisomía 18: Comparación de las medias de gestaciones maternas	188
TABLA 32.	Trisomía 13: Distribución de casos y controles por el número de gestaciones maternas.....	189
TABLA 33.	Trisomía 18: Distribución de casos y controles por el número de gestaciones maternas.....	189
TABLA 34.	Modelos de regresión combinando edad materna, edad paterna y número de gestaciones en la trisomía 13.....	191
TABLA 35.	Modelos de regresión combinando edad materna, edad paterna y número de gestaciones en la trisomía 18.....	192
TABLA 36.	Trisomía 13: Distribución de casos y controles por nivel de escolaridad de la madre	194
TABLA 37.	Trisomía 18: Distribución de casos y controles por nivel de escolaridad de la madre	194
TABLA 38.	Trisomía 13: Distribución de casos y controles según los estudios y/o tratamientos de fertilidad a la madre.....	196
TABLA 39.	Trisomía 18: Distribución de casos y controles según los estudios y/o tratamientos de fertilidad a la madre	197
TABLA 40.	Trisomía 13: Utilización de métodos anticonceptivos	198
TABLA 41.	Trisomía 18: Utilización de métodos anticonceptivos	198
TABLA 42.	Trisomía 13: Anticonceptivos: Anovulatorios y otros métodos	199
TABLA 43.	Trisomía 18: Anticonceptivos: Anovulatorios y otros métodos	200
TABLA 44.	Trisomía 13: Grupo sanguíneo de la madre.....	201

TABLA 45.	Trisomía 18: Grupo sanguíneo de la madre.....	201
TABLA 46.	Trisomía 13: Grupo sanguíneo del padre.....	202
TABLA 47.	Trisomía 18: Grupo sanguíneo del padre.....	202
TABLA 48.	Trisomía 13: Factor Rh de la madre	203
TABLA 49.	Trisomía 18: Factor Rh de la madre	203
TABLA 50.	Trisomía 13: Factor Rh del padre	204
TABLA 51.	Trisomía 18: Factor Rh del padre	204
TABLA 52.	Trisomía 13: Regularidad de las menstruaciones	205
TABLA 53.	Trisomía 18: Regularidad de las menstruaciones	206
TABLA 54.	Trisomía 13: Comparación de las medias de la edad de la menarquia	206
TABLA 55.	Trisomía 18: Comparación de las medias de la edad de la menarquia	207
TABLA 56.	Trisomía 13: Parientes con malformaciones congénitas	209
TABLA 57.	Trisomía 18: Parientes con malformaciones congénitas	210
TABLA 58.	Trisomía 18: Hermano anterior con malformaciones congénitas.....	210
TABLA 59.	Trisomía 13: Metrorragia	211
TABLA 60.	Trisomía 18: Metrorragia	212
TABLA 61.	Trisomía 13: Modificaciones de la cantidad de líquido amniótico.....	213
TABLA 62.	Trisomía 18: Modificaciones de la cantidad de líquido amniótico.....	214
TABLA 63.	Trisomía 13: Enfermedades maternas crónicas.....	216
TABLA 64.	Trisomía 18: Enfermedades maternas crónicas.....	216
TABLA 65.	Trisomía 13: Tabaquismo materno	218
TABLA 66.	Trisomía 18: Tabaquismo materno	218
TABLA 67.	Trisomía 13: Distribución por niveles de consumo materno de tabaco.....	219
TABLA 68.	Trisomía 18: Distribución por niveles de consumo materno de tabaco.....	220
TABLA 69.	Trisomía 13: Consumo materno de alcohol	221
TABLA 70.	Trisomía 18: Consumo materno de alcohol	221
TABLA 71.	Trisomía 13: Consumo materno de cafeína.....	222
TABLA 72.	Trisomía 18: Consumo materno de cafeína.....	223
TABLA 73.	Trisomía 13: Distribución por sexo	226
TABLA 74.	Trisomía 18: Distribución por sexo	227
TABLA 75.	Trisomía 13: Comparación de las medias de peso al nacimiento.....	228
TABLA 76.	Trisomía 18: Comparación de las medias de peso al nacimiento.....	228
TABLA 77.	Trisomía 13: Distribución de casos y controles por intervalos de peso.....	229
TABLA 78.	Trisomía 18: Distribución de casos y controles por intervalos de peso.....	229
TABLA 79.	Trisomía 13: Comparación de las medias de duración de la gestación	230
TABLA 80.	Trisomía 18: Comparación de las medias de duración de la gestación	231
TABLA 81.	Trisomía 13: Distribución de casos y controles por semanas de gestación	232
TABLA 82.	Trisomía 18: Distribución de casos y controles por semanas de gestación	233
TABLA 83.	Trisomía 13: Grupos sanguíneos de los recién nacidos	239
TABLA 84.	Trisomía 18: Grupos sanguíneos de los recién nacidos	239
TABLA 85.	Trisomía 13: Tipo de parto	242
TABLA 86.	Trisomía 18: Tipo de parto	242
TABLA 87.	Trisomía 13: Presentación al parto	243
TABLA 88.	Trisomía 18: Presentación al parto	243
TABLA 89.	Trisomía 13: Peso de la placenta	244
TABLA 90.	Trisomía 18: Peso de la placenta	245
TABLA 91.	Trisomía 13: Longitud del cordón umbilical	245
TABLA 92.	Trisomía 18: Longitud del cordón umbilical	246
TABLA 93.	Trisomía 13: Número de vasos del cordón umbilical	246
TABLA 94.	Trisomía 18: Número de vasos del cordón umbilical	247
TABLA 95.	Defectos detectados en las trisomías 13 y 18.....	249-55
TABLA 96.	Patrones de defectos en la trisomía 13.....	266
TABLA 97.	Combinaciones de defectos de la línea media en la trisomía 13.....	268
TABLA 98.	Patrones de defectos en la trisomía 18.....	269
TABLA 99.	Combinaciones de defectos de la línea media en la trisomía 18.....	271
TABLA 100.	Asociaciones de defectos de zona de desarrollo en la trisomía 13.....	273
TABLA 101.	Modelos de regresión combinando DZD en la trisomía 13	274

TABLA 102.	Asociaciones de defectos de zona de desarrollo en la trisomía 18.....	276
TABLA 103.	Frecuencia de los DZD en los polimalformados y síndromes y en las trisomías 13 y 18	278
TABLA 104.	Frecuencia de los DZD en los polimalformados y síndromes y en las trisomías 13 y 18	279
TABLA 105.	Cociente de discriminación: % trisomía 18 / % trisomía 13.....	282
TABLA 106.	Prevalencias de trisomías 13 y 18 observadas en distintos estudios.....	291
TABLA 107.	Defectos más frecuentes en la trisomía 13 observados en diversos estudios .	330
TABLA 108.	Defectos más frecuentes en la trisomía 18 observados en diversos estudios .	331

INTRODUCCION.

El estudio de la estructura y función de los cromosomas humanos y sus anomalías es el objetivo principal de la Citogenética Humana, una ciencia biomédica integrada como rama de la Citología. Se trata de una disciplina de aparición reciente, con inicio y desarrollo dentro del siglo actual y, de forma más precisa, en los últimos cuarenta años. A pesar de esta existencia breve, su crecimiento ha sido rápido, impulsado por el avance en el conocimiento de la estructura más íntima de los cromosomas. En la actualidad la Citogenética Humana ha adquirido una notable complejidad, requiriendo la implantación de diversos niveles de subespecialización. En su proceso de abierta expansión, ha dejado de ser un área de interés puramente teórico, para convertirse en un soporte básico de un amplio número de especialidades biomédicas, incluidas la Genética clínica, Biología molecular, Ginecología y Obstetricia, Pediatría, Oncología, Anatomía Patológica, Endocrinología, etc.

Sería exhaustivo intentar recoger en este trabajo uno por uno todos los acontecimientos que han contribuido al progreso de la Citogenética Humana. Con el objetivo de no extender demasiado la introducción, se han señalado sucintamente y de manera ordenada en el tiempo, algunos de los hechos más relevantes, no obstante conviene aclarar que hubo muchos otros de, al menos, similar transcendencia a la de alguno de los escogidos, y que no han sido incluidos por la necesidad de no hacer interminables los preámbulos. Con este fin, se ha tomado como punto de partida el año 1956 en el que Tjio y Levan precisaron el número exacto de cromosomas de la constitución humana, y se han evitado intencionadamente todas las referencias a lo que Hsu (1979) denominó la era de "los años oscuros", que comprendía todos aquellos acontecimientos que tuvieron lugar antes de la década de los años 50.

Los capítulos dedicados a la nomenclatura cromosómica y a la descripción de las alteraciones, tampoco pretenden ser exhaustivos. Su inclusión en forma abreviada queda justificada por la intención de sentar determinada terminología que va a ser utilizada profusamente a lo largo de todo el trabajo.

En el apartado de la citogenética de poblaciones se tratarán fundamentalmente los datos referentes a la incidencia de las alteraciones cromosómicas en distintas series de individuos y en diferentes momentos del desarrollo, con el objetivo de comprender mejor la relevancia de las cromosomopatías en la especie humana.

Posteriormente se revisará un importante bloque de información sobre las causas, el origen, y los factores que se han vinculado con la aparición de alteraciones cromosómicas. Comentaremos aquellas hipótesis que han tenido una mayor repercusión, o cuya aceptación sigue aplazada por falta de los estudios indispensables para rechazarlas o apoyarlas.

Para terminar la Introducción, valoraremos el impacto fenotípico y los aspectos clínicos más relevantes de las trisomías 13 y 18, que han sido las alteraciones seleccionadas para el presente trabajo. No creemos conveniente incluir en un único trabajo el estudio de todas las alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales, ya que tanto sus mecanismos de producción, y por tanto, los posibles factores asociados, como su repercusión fenotípica, son netamente diferentes. Por ello, parece más adecuado intentar agrupar en trabajos independientes, aquellas alteraciones que puedan tener aspectos comunes, para de esta forma, facilitar el análisis del que extraer unas conclusiones más transparentes.

1.- ANTECEDENTES HISTORICOS.

Los acontecimientos que se desean resaltar en esta Introducción sobre el desarrollo histórico de la Citogenética Humana, son resumidos en el Cuadro 1.

CUADRO 1

HITOS EN LA HISTORIA DE LA CITOGENETICA HUMANA

ANTECEDENTES Teoría cromosómica de la herencia
(Boveri, 1902; Sutton, 1903)

DESCUBRIMIENTO DEL NUMERO DE CROMOSOMAS
(Tjio y Levan, 1956; Ford y Hamerton, 1956)

DETECCION DE LAS PRIMERAS ANOMALIAS

- Trisomía 21 (Lejeune y cols., 1959)
- Trisomía 13 (Patau y cols., 1960)
- Trisomía 18 (Edwards y cols., 1960)
- Klinefelter (Jacobs y Strong, 1959)
- Turner (Ford y cols., 1959)
- Deleción 5p (Lejeune y cols., 1963)

DESARROLLO DE LAS TECNICAS DE BANDAS

- Bandas Q (Casperson y cols., 1970)
- Bandas G (McKay, 1973)
- Bandas R (Dutrillaux y Lejeune, 1971)
- Bandas C (Arrighi y Hsu, 1971)
- Bandas Ag-NOR (Matsui y Sasaki, 1973)

CONFERENCIA DE PARIS, 1971

AVANCES RECIENTES DE LAS TECNICAS CITOGENETICAS

- Alta resolución (Yunis, 1976)
- Hibridación in situ (Szabo, 1989)

1.1.- Descubrimiento del número de cromosomas humanos.

La teoría cromosómica de la herencia mendeliana fue esbozada por Boveri en 1902 y por Sutton un año más tarde. Esta circunstancia tuvo continuidad en la primera mitad del presente siglo, con el desarrollo de técnicas citogenéticas para la visualización y análisis de los cromosomas en diversas especies de animales y plantas, lo que supuso un notorio impluso en los conceptos citogenéticos generales y en el conocimiento de las leyes de la herencia. Sin embargo, el progreso de la citogenética humana, no era paralelo al logrado en la investigación de otras especies.

Virtualmente el punto de partida de la citogenética humana ha de situarse en el año 1956. Hasta ese año, se consideraba que la dotación del hombre estaba integrada por 48 cromosomas. La introducción de la *colchicina* en las técnicas citogenéticas y el ajuste del *choque hipotónico*, permitieron a Tjio y Levan (1956), en un trabajo con fibroblastos de pulmón de cuatro fetos humanos, limitar a 46 elementos la dotación cromosómica humana normal. Este hallazgo fue ratificado en el mismo año por Ford y Hamerton, pero esta vez trabajando sobre material testicular.

1.2.- Detección de las primeras anomalías cromosómicas.

En los años sucesivos a 1956, se perfeccionaron las técnicas para el cultivo de diferentes tejidos y para la tinción de los cromosomas humanos. La utilización de la *fitohemaglutinina* (Moorhead y cols., 1960) como un estimulante óptimo de la división de los linfocitos de sangre periférica, facilitó la obtención de un mayor número de células en las que los cromosomas eran nítidamente observables y clasificables.

En 1959, Lejeune y cols., comunicaron los primeros resultados del análisis citogenético de nueve pacientes con síndrome de Down. El estudio se llevó a cabo sobre cultivo de fibroblastos, y en todas las células analizadas se contabilizaron 47 cromosomas, con un cromosoma extra "pequeño y telocéntrico". El descubrimiento de Lejeune y cols., puso fin al enigma etiológico que rodeaba a una patología que se conocía desde antiguo. Este hallazgo avivó las investigaciones citogenéticas en otros cuadros clínicos dismorfológicos o malformativos al punto que, un año después del trabajo de Lejeune y cols., Edwards y cols., por un lado, y Patau y cols., por otro, describieron nuevas alteraciones del número de cromosomas que asociaron con patrones malformativos que también eran conocidos desde hacía tiempo.

Asimismo en el año 1959, sobrevinieron las primeras descripciones de alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales. Jacobs y Strong (1959), describieron 47 cromosomas en células procedentes de cultivos de médula ósea pertenecientes a pacientes con *síndrome de Klinefelter*. Esta vez el cromosoma extra era grande y los autores, acertadamente, lo identificaron como un X. Al mismo tiempo, Ford y cols. (1959) mostraron que el cariotipo de los pacientes con *síndrome de Turner* contenía únicamente 45 elementos con una dotación sexual de un sólo cromosoma X.

En 1963, de nuevo Lejeune y cols., elaboraron la primera descripción de una anomalía estructural. Se trataba de una deleción terminal de los brazos cortos de un cromosoma 5, que se asoció con el síndrome de "*cri du chat*" o síndrome del "*maullido del gato*".

Desde la documentación de estos hallazgos, hasta la actualidad, la relación de nuevas alteraciones y su asociación con patrones malformativos reconocibles, ha sido incesante, acentuándose a medida que evolucionaban las técnicas de bandeo y los métodos para el cultivo y sacrificio de los tejidos.

1.3.- Descubrimiento de las técnicas de bandeo cromosómico.

Todos los trabajos citogenéticos mencionados hasta ahora se apoyaban en la observación y estudio del número y de la morfología de los cromosomas. Antes del año 1970 la técnica citogenética utilizaba sustancias que teñían uniformemente todo el área visible del cromosoma, no permitiendo su individualización más allá de la forma y el tamaño. Las posibilidades de detección de anomalías quedaban por tanto limitadas a aquellas que afectaran al número de cromosomas, o bien a roturas cromosómicas o alteraciones groseras que modificasen substancialmente la morfología cromosómica. Este panorama cambió radicalmente cuando Casperson y cols. (1970) aplicaron a los cromosomas humanos la técnica que, desde dos años antes, venían utilizando en plantas, y que consistía en teñir los cromosomas con *mostaza de quinacrina*. El uso de este producto confería a los cromosomas un patrón de bandas característico, con unas regiones más brillantes y otras más oscuras, que permitían la identificación inequívoca de cada pareja de cromosomas. Los investigadores bautizaron esta técnica como de *bandas o bandeo Q*, tomando la primera letra del principal reactivo utilizado en su realización.

La introducción de las bandas Q en la citogenética humana abrió nuevas y amplias perspectivas, y actuó como acicate para otros investigadores que, durante la década de los años 70, intensificaron la búsqueda de nuevas técnicas que mejorasen el nivel de resolución visual para la mejor identificación de la estructura de todos los cromosomas. Fruto inmediato de este proceder fue la descripción de otros métodos de bandeo que acrecentaron el conocimiento de la estructura de los cromosomas. Aparecieron las bandas G que utilizan *tripsina*, una enzima proteolítica, para la digestión de los cromosomas, y Giemsa para la tinción (McKay, 1973); las bandas R o bandas "reverse" que ofrecen el patrón de bandeo opuesto a las bandas G y Q, y que fueron ideadas por la escuela de citogenetistas franceses (Dutrillaux y Lejeune, 1971);

las bandas C para la tinción específica de la *heterocromatina constitutiva* (Arrighi y Hsu, 1971); las bandas Ag-NOR para visualizar las *regiones organizadoras del nucleolo* de los cromosomas *acrocéntricos* (Matsui y Sasaki, 1973), etc.

El progreso de las técnicas citogenéticas, hacía necesario alcanzar un consenso en lo concerniente a la nomenclatura de los cromosomas, para que el esfuerzo de tantos grupos de investigadores no se diluyera como consecuencia de una terminología mal definida. Con esta finalidad en el año 1971, poco después de los hallazgos de Casperson y cols., tuvo lugar la Conferencia de París, donde fueron revisados los avances habidos en los meses anteriores en el terreno de la citogenética. El objetivo de la mencionada reunión era lograr un único lenguaje de uso universal. La Conferencia de París tuvo sus antecedentes en reuniones como la de Denver en 1960 (Denver Conference, 1960) o la de Londres en 1963, y su continuación en las reuniones de Estocolmo de 1977 y nuevamente en París en el año 1980. En la Conferencia de París de 1971, se elaboró un documento dónde se arbitraba la designación individual de todos los cromosomas y su división en áreas denominadas *bandas* o *regiones*, para facilitar la especificación de las anomalías que modifican la estructura de los cromosomas. El *Sistema Internacional para la Nomenclatura en la Citogenética Humana (ISCN)* se edita periódicamente y está sometido a una constante revisión por parte de un comité permanente de expertos, que se encarga de la puesta al día e introducción de los posibles cambios (ISCN, 1985).

1.4.- Desarrollo de los métodos citogenéticos.

A medida que la Citogenética incrementaba su función como soporte diagnóstico para diversas especialidades biomédicas, como la Ginecología, Pediatría, Dismorfología, Genética humana, Oncología, etc, también aumentaba el grado de perfeccionamiento

y el nivel resolutivo de los diversos métodos citogenéticos. Este avance, en algún sentido, fue parejo y complementario al seguido por la Biología Molecular, de modo que en la actualidad, ciertas técnicas como la *hibridación in situ* (que permite la detección de secuencias específicas de ácidos nucleicos), se aplican en citogenética gracias al desarrollo de la tecnología molecular (Szabo, 1989). En la actualidad la combinación de los métodos clásicos con los procedimientos moleculares incrementa la facultad para la detección de pequeñas anomalías y para la localización de los genes.

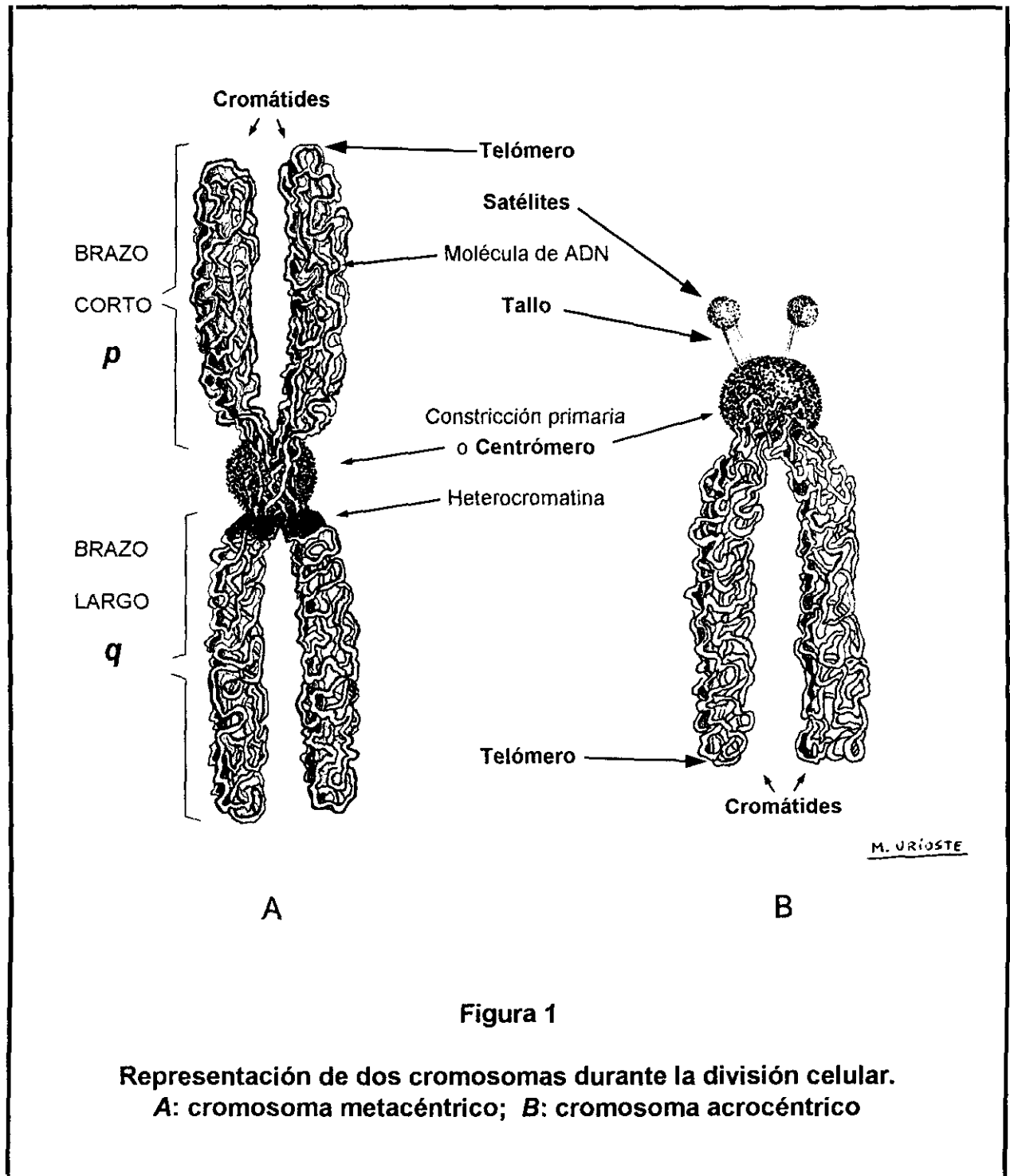
Desde la consecución de los primeros cariotipos bandeados en los comienzos de la década de los 70, la obtención de cromosomas cada vez menos condensados, es decir más largos, ha sido un auténtico reto. Los cromosomas cuanto más alargados, mejor toleran la visualización de pequeñas anomalías estructurales. Yunis en 1976 dió a conocer un método que permitía la obtención de cromosomas largos, en profase o prometafase, al reducir el tiempo de exposición de las células a la colchicina. Esta y otras técnicas de *alta resolución* emplean diversos productos para obtener el máximo número de mitosis. En el método descrito por Yunis (1976), el producto utilizado era el *metotrexato*, en el descrito por Misawa y cols. (1986), se utilizaba el *bromuro de etidio* como agente intercalador en el DNA. Recientemente ha sido publicada una nueva variante para la consecución de cromosomas de alta resolución, que emplea la actinomicina D para la sincronización de los cultivos celulares (Mascarello y Hubbard, 1991).

La utilización conjunta de los procedimientos de alta resolución cromosómica con los métodos propios de la tecnología molecular, acrecenta substancialmente las expectativas citogenéticas para los próximos años, ya que suponen un auge de la capacidad para la detección de alteraciones cromosómicas cada vez más finas y para la localización de genes.

2.- TERMINOLOGIA CROMOSOMICA.

Durante la división celular, el material contenido en el núcleo (**cromatina**) se condensa formando unas organelas que, mediante el uso de diversas sustancias biológicas, se tiñen intensamente. Estas organelas son los **cromosomas** (del griego **chromos**, color y **soma**, cuerpo) (Thompson y Thompson, 1986). En el proceso de la división celular, cada cromosoma está constituido por dos componentes simétricos, los **cromatidios** o **cromátides** (Figura 1), cada uno de los cuales contiene una molécula de **ácido desoxirribonucleico (ADN)** que es el soporte material de los genes (de Robertis y de Robertis, 1981). Los cromatidios están unidos entre sí a nivel del **centrómero** o **constricción primaria**, que constituye la parte del cromosoma en la que se van a fijar las fibras del huso para separar los cromatidios al inicio de la anafase. A ambos lados del centrómero hay secuencias de ADN altamente repetitivo (**heterocromatina**) y otras estructuras de naturaleza proteica en las que se fijan los microtúbulos del huso (**cinetocoro**) (de Robertis y de Robertis, 1981). La situación del centrómero confiere al cromosoma una morfología concreta, que va a ser utilizada para distinguir y designar a cada cromosoma. En el sentido longitudinal, el centrómero divide al cromosoma en dos partes bien distinguibles llamadas **brazos** (Figura 1). Al brazo más corto se le denomina **p** y al más largo **q**. Los extremos distales de cada brazo se denominan **telómeros**. Atendiendo a la posición que ocupe el centrómero, los cromosomas se denominan: **metacéntricos** cuando el centrómero se sitúa en una posición intermedia, dividiendo al cromosoma en dos brazos de longitud similar; **submetacéntricos** en el caso en el que el centrómero está desplazado hacia un extremo, apareciendo, de este modo, una marcada diferencia de longitud entre los brazos; **acrocéntricos** si el centrómero se localiza casi en el extremo del cromosoma, dando lugar a un brazo (p) muy corto. En el brazo corto de los acrocéntricos se ubican unas estructuras muy heteromórficas denominadas **satélites**, constituidas por cromatina densamente enrollada, y unidas al brazo corto a través del **tallo**, el cual

contiene RNA ribosómico que interviene en la síntesis de los ribosomas en el nucleolo (Figura 1).



Todos los seres vivos poseen un número de cromosomas y una estructura de los mismos, que es específica de cada especie. La representación de esta constitución cromosómica se denomina **cariotipo**. La dotación cromosómica humana está integrada por **46 cromosomas (2n)** en las células somáticas, y **23 cromosomas** en los gametos. La letra **n** simboliza el **número haploide** equivalente a 23 cromosomas. Por tanto las células somáticas se definen como **diploides**, cuando contienen **2n** cromosomas, mientras que los gametos son haploides o **monoploides**, por incluir **n** cromosomas.

A partir de la conferencia de Denver (1960), los 46 cromosomas humanos se clasifican en **22 parejas de autosomas**, que se numeran del 1 al 22 por orden decreciente de tamaño, con la excepción de los cromosomas del par 21 que son más pequeños que los del par 22, más **una pareja de cromosomas sexuales** que se designan con las letras **X** e **Y**.

También en la conferencia de Denver (1960), con la voluntad de unificar criterios en la nomenclatura cromosómica y en la estructuración del cariotipo, se establecieron siete grupos, cada uno de los cuales engloba a los cromosomas que guardan alguna similitud entre ellos, bien en el tamaño total, bien en la disposición del centrómero. Los grupos se nominaron con las siete primeras letras del alfabeto. El **grupo A** incluye los cromosomas de los pares 1 al 3, grandes y metacéntricos, los cromosomas 1 y 3, y también grandes y algo más submetacéntricos los del par 2. El **grupo B** formado por los cromosomas de los pares 4 y 5, caracterizados por ser grandes y submetacéntricos. El **grupo C** es el más amplio integrando los cromosomas de los pares 6 al 12 y el, o los cromosomas X, todos ellos de tamaño medio y submetacéntricos. El **grupo D** con los cromosomas 13 al 15, acrocéntricos, satelitados y de tamaño medio. El **grupo E** que incluye los cromosomas 16 al 18, metacéntricos y submetacéntricos de pequeño tamaño. Y por último el **grupo G** que incluye los

cromosomas de los pares 21 y 22 y el cromosoma Y, los primeros son acrocéntricos satelitados pequeños, y el Y es similar pero no porta satélites.

Tras la inclusión de las técnicas de bandeo (Casperson y cols., 1970), los cromosomas se representan configurados por una serie de regiones o **bandas** que confieren un patrón característico a cada pareja de cromosomas. Una banda se define como la parte de un cromosoma que es visualmente distinguible, por ser más clara o más oscura, que los segmentos adyacentes (ISCN, 1985). Una vez que es aplicada cualquier técnica de bandas, los cromosomas son visualizados como una sucesión continua de bandas claras y oscuras.

Para la representación escrita del cariotipo de un individuo se utilizan una serie de números, letras, y signos universalmente admitidos, en el siguiente orden: en primer lugar un número de dos cifras que hace referencia al número total de cromosomas encontrados en la célula o células analizadas, y que habitualmente es 46 para las células somáticas y 23 si se trata de un gameto. A este número le sucede una coma y dos letras que informan de la constitución sexual del individuo, XX si se trata de una hembra y XY en el caso de un varón. Si en el estudio citogenético se ha detectado alguna alteración, detrás de la fórmula sexual se coloca una coma y a continuación se describe la alteración observada siguiendo la normativa recogida en la ISCN (1985), y que iremos explicando en cada caso particular al hablar de los distintos tipos de anomalías cromosómicas.

3.- DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS ANOMALIAS CROMOSOMICAS.

Los aspectos de la patología del cariotipo que van a ser comentados en este apartado, se esquematizan en el Cuadro 2.

CUADRO 2	
DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS ANOMALIAS CROMOSOMICAS	
Las anomalías pueden ser homogéneas o en mosaico , balanceadas o desbalanceadas , numéricas o estructurales	
1.- Alteraciones numéricas:	
<u>Aneuploidías:</u>	. Monosomías (hipohaploidías en gametos) . Trisomías (hiperhaploidías en gametos) . Dobles trisomías . Multisomías
<u>Euploidías:</u>	. Triploidías, tetraploidías, etc
2.- Alteraciones estructurales:	
<u>Estables:</u>	. Deleción . Duplicación . Translocación . Isocromosoma . Inversión
<u>Inestables:</u>	. Fragmentos acéntricos . Dicéntricos . Anillos

Una **anomalía cromosómica** es un desbalance génico producido por una modificación del número o de la estructura de los cromosomas. Esta modificación

puede serlo tanto en el sentido de ganancia o exceso de material, como en el sentido de pérdida o defecto. En ambas circunstancias, la porción de material genético implicada en el desbalance puede ser muy variable. Así, puede haber desde una pérdida o una ganancia de una pequeña región de un cromosoma, el exceso de uno o de varios cromosomas completos, hasta la ganancia de dotaciones cromosómicas íntegras como es el caso de las **poliploidías**.

Clásicamente, las anomalías cromosómicas se han separado en **numéricas** y **estructurales**, afectando tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales. Cuando dichas anomalías cromosómicas están presentes en todas las células del organismo, constituyen alteraciones **puras** u **homogéneas**. La situación que se produce cuando aparecen dos o más líneas celulares, normales y/o patológicas en el mismo individuo, se denomina **mosaicismo**.

3.1.- Anomalías numéricas.

Son todas aquellas alteraciones en las que se produce ganancia o pérdida de uno o varios elementos cromosómicos completos y que, por tanto, suponen una modificación del número habitual de cromosomas. Pueden ser **aneuploidías**, cuando el número total de cromosomas no es un múltiplo exacto de n (o número haploide); denominándose **euploides** todos los múltiplos exactos de n . Las **monosomías** ($2n-1$ cromosomas) y las **trisomías** ($2n+1$ cromosomas), son las aneuploidías más representativas y, a la vez, las alteraciones numéricas más frecuentes en la especie humana. Una regla general en citogenética es que la pérdida o déficit de material genético en la mayoría de las ocasiones, tiene consecuencias más deletéreas que el exceso o duplicación del mismo material. Por ello, la mayoría de las monosomías, en

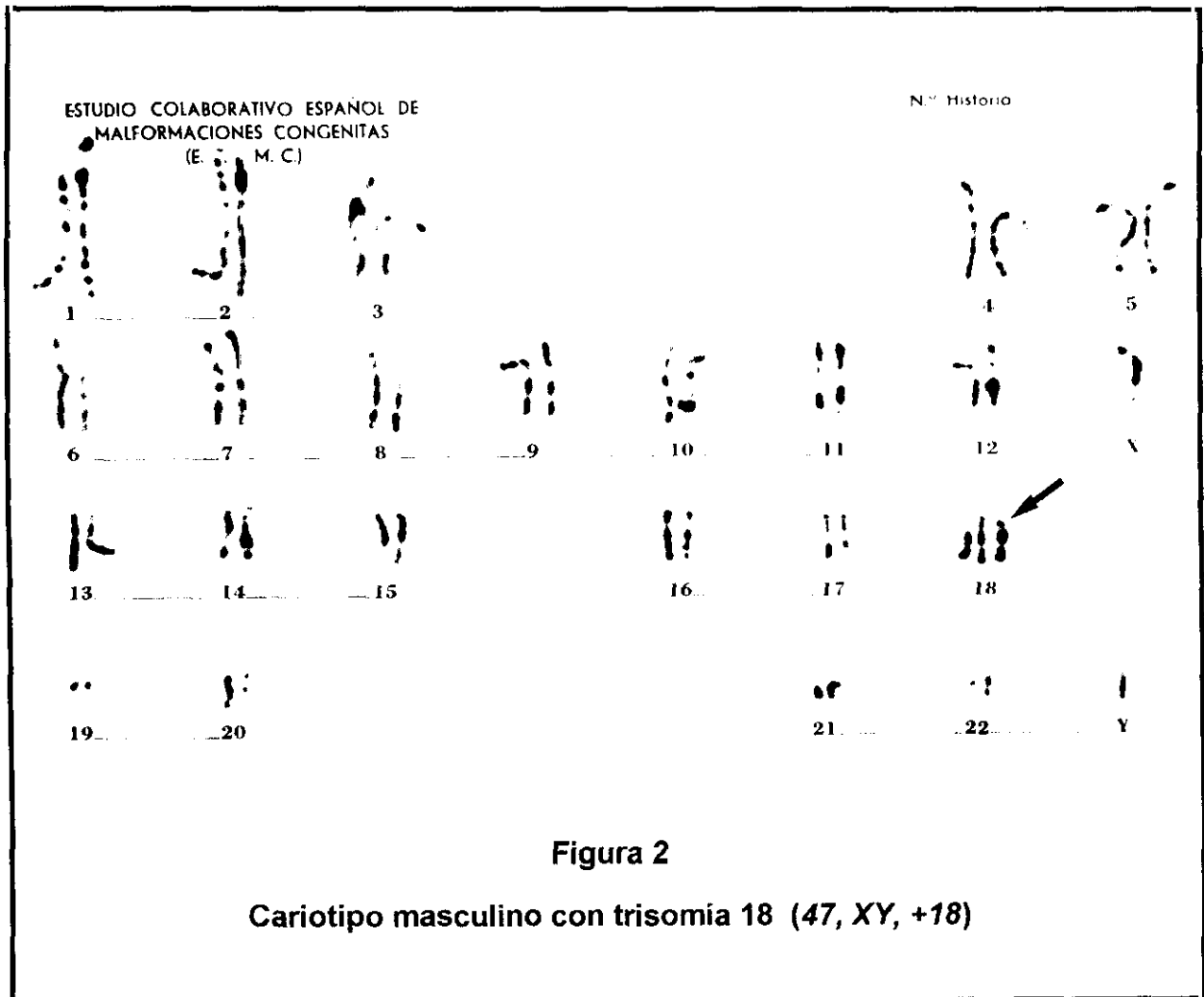
las que falta un cromosoma completo de una pareja cualquiera, son incompatibles con el desarrollo embrionario, por lo que se observan raramente en recién nacidos vivos.

En los estudios que se realizan en **gametos** humanos, cuya dotación cromosómica es de **23 elementos**, sería impreciso usar los términos monosomía y trisomía, por lo que al referirse a las alteraciones numéricas en estos tipos celulares, se utilizan los términos **hipoploidía o hipohaploidía** cuando el número de cromosomas es menor que el valor normal de **n**, e **hiperploidía o hiperhaploidía** cuando el número total de cromosomas es superior a un múltiplo de **n**.

La representación de las monosomías de los autosomas en el cariotipo se hace con el signo **menos (-)** situado tras la fórmula de la constitución sexual. Así, un cariotipo **45, XY, -21** sería el correspondiente a un varón afecto por una *monosomía del par 21*. En los casos en los que la monosomía implica a los cromosomas sexuales no es necesario hacer uso del signo menos (-), basta con no reflejar el cromosoma ausente en la constitución sexual del cariotipo. Un ejemplo es el cariotipo **45, X** correspondiente a una hembra con *monosomía X* o *síndrome de Turner*.

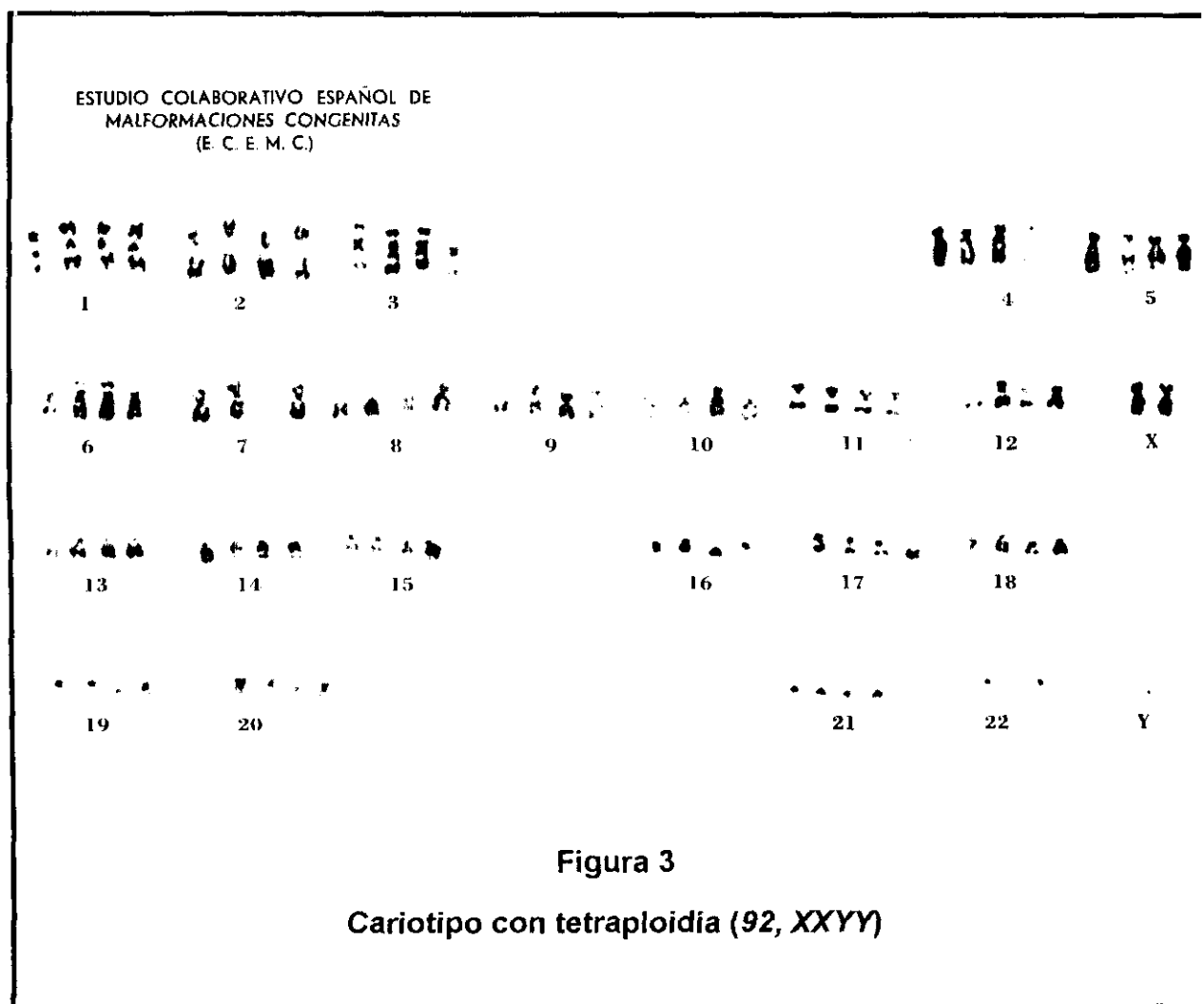
Las trisomías se producen por la presencia de un cromosoma extra perteneciente a cualquier par (Figura 2). Son las anomalías más frecuentes en recién nacidos vivos ya que algunas de ellas son compatibles con la vida extrauterina. Al contrario de lo que sucede en las monosomías, las trisomías autosómicas se representan en el cariotipo con el signo **más (+)** inmediatamente después de la fórmula sexual. De este modo, el cariotipo **47, XX, +18** corresponde a una hembra con tres cromosomas 18, es decir, una *trisomía 18* o *síndrome de Edwards* (Figura 2), y el cariotipo **47, XXY** pertenecería a un varón con dos cromosomas X, ésto es, con un *síndrome de Klinefelter*. Como se ha observado cuando el cromosoma extra es sexual, el exceso queda reflejado en la fórmula sin necesidad de recurrir al signo más (+).

La trisomía no tiene por qué afectar a un único par de cromosomas, de manera que pueden producirse **dobles trisomías**, es decir, tres cromosomas en dos parejas distintas, incluso **multisomías**, como se ha descrito en algunas líneas celulares malignas en estudios oncológicos, si bien estos fenómenos son poco frecuentes.



Dentro de las **euploidías**, las **poliploidías** suponen la duplicación de una o varias dotaciones cromosómicas completas ($3n$, $4n$, etc), es decir, los cromosomas en lugar de agruparse en parejas, lo hacen en grupos de 3 ó 4 o más elementos, pero siempre la cifra total de cromosomas es un múltiplo exacto de n . Su efecto es muy deletéreo

por lo que son muy raras en recién nacidos vivos. La representación en el cariotipo (Figura 3) se hace indicando el número total de cromosomas y la dotación sexual. Así, **69, XXX** correspondería a una hembra con *triploidía* y **92, XXYY** a un varón con *tetraploidía*.



Como señalamos en el comienzo de este apartado, las alteraciones cromosómicas pueden aparecer en mosaico. En estos casos en la fórmula del cariotipo han de constatarse todas las líneas celulares detectadas en el individuo estudiado, separadas cada una de ellas por una **barra (/)**. Por ejemplo, el cariotipo **46, XY / 47, XY, +21**

pertenecería a un varón con dos líneas celulares una normal y otra con *trisomía 21*; o la fórmula **46, XX / 92, XXXX (60% / 40%)** correspondería a una hembra con un *mosaicismo* constituido por una línea celular normal presente en el 60% de las células analizadas y otra *línea tetrasómica* hallada en el 40% de las células. De este segundo ejemplo se deduce que, en los *mosaicismos* suele especificarse el porcentaje en el que ha aparecido cada línea celular, detrás de la fórmula cromosómica.

3.2.- Anomalías estructurales.

Son las alteraciones de la estructura del cromosoma. En general, no suponen la modificación del número total de cromosomas, que suele ser de **2n** (46 cromosomas). En la mayoría de las ocasiones son consecuencia de la rotura y posterior reconstrucción anómala del cromosoma. Pueden afectar a uno o a varios cromosomas. Se denominan **balanceadas** cuando todo el material genético está presente, aunque incorrectamente distribuido en los cromosomas, y **desbalanceadas** cuando se acarrean un exceso o un defecto del material genético. El criterio de equilibrio del material genético, no es el único que se utiliza para la clasificación de las anomalías estructurales. En función del comportamiento de estas alteraciones durante la división celular, también es factible dividir las anomalías estructurales en **estables**, cuando superan la división celular, e **inestables**, cuando no lo hacen o dan lugar a nuevos reordenamientos cromosómicos después de cada nueva división. Las **deleciones**, **duplicaciones**, **inversiones**, **translocaciones**, **inserciones** e **isocromosomas** son alteraciones estructurales que se comportan habitualmente como estables, mientras que los cromosomas **dicéntricos**, los **acéntricos** y **en anillo** suelen ser anomalías inestables.

3.2.1.- Anomalías estructurales estables.

Deleción: es la pérdida de una porción de un cromosoma. Los individuos afectados por una deleción son consiguientemente, *monosómicos* para un segmento cromosómico. Las deleciones pueden ser **terminales**, cuando se producen como consecuencia de una única rotura cromosómica tras la que se pierde el segmento cromosómico distal a esa rotura; e **intersticiales** secuela de dos roturas en un mismo cromosoma y la pérdida subsiguiente del segmento interior comprendido entre ellas (Figura 4). El segmento delecionado, al no poseer centrómero, es incapaz de unirse al *huso acromático* por lo que suele desaparecer en las siguientes divisiones celulares. En las deleciones está ausente toda la información genética contenida en el fragmento cromosómico perdido.

Las deleciones se representan en el cariotipo utilizando la abreviatura "**del**". Por ejemplo, la fórmula **46, XY, del(4)(p16.1)** representa el cariotipo de un varón en el que un cromosoma del par 4 ha sufrido una deleción a partir de la *banda 16.1* (hasta el extremo del brazo corto, es decir **pter**); ó **46, XX, del(15)(q11q14)** que sería el cariotipo de una hembra con deleción intersticial en un cromosoma 15 entre las *bandas 11 y 14* de su brazo largo (q).

De Grouchy y cols. (1963), fueron los primeros autores que publicaron un caso de deleción cromosómica, en concreto se trataba de un paciente con una deleción del brazo corto de un cromosoma 18, si bien, como ya expusimos anteriormente, el primer síndrome por deleción fue establecido por Lejeune y cols. (1963) en tres pacientes afectados por una deleción terminal del brazo corto de un cromosoma 5.

Los ejemplos más representativos de deleciones terminales son las que afectan a los brazos cortos de los cromosomas del grupo B. La deleción del brazo corto del

cromosoma 4 es la responsable del *síndrome de Wolf* (Wolf y cols., 1965) consecuente a la pérdida del material genético comprendido entre el extremo distal del brazo corto (pter) y las *bandas p16.1 a p13* de dicho cromosoma.

La deleción 5p se conoce como *síndrome del "maullido del gato"* o "*cri du chat*" (Lejeune y cols., 1963) y el cuadro clínico característico aparece siempre que se pierden las bandas comprendidas desde 5pter ó 5p15 hasta p11.

Dentro de las deleciones intersticiales, la más conocida en la práctica clínica, es la que se produce en el brazo largo del cromosoma 15, entre las *bandas q11 y q12*, y que se detecta en aproximadamente la mitad de los casos de pacientes con el *síndrome de Prader-Willi* (Ledbetter y cols., 1982).

Duplicación: consiste en la presencia de un fragmento cromosómico adicional, producto, probablemente, de entrecruzamientos genéticos desiguales en la meiosis entre cromosomas homólogos o entre los brazos de un mismo cromosoma. Si el segmento duplicado se sitúa con la orientación correcta, la que tiene originalmente, dentro del cromosoma, se habla de duplicación **en tandem** o **directa**, mientras que si la orientación es la opuesta se habla de duplicación **invertida** (Figura 4).

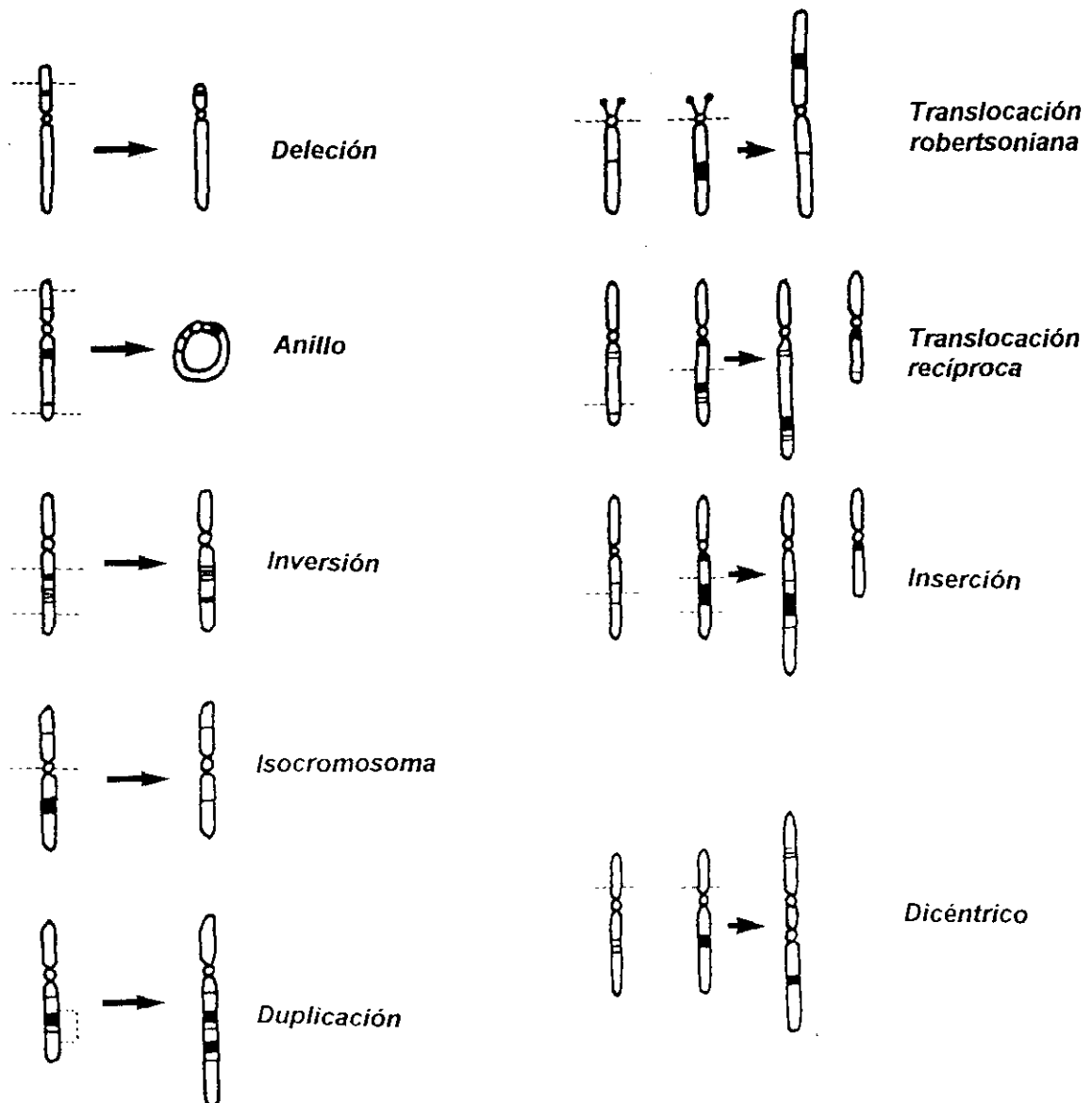
En el cariotipo las duplicaciones se representan con las abreviaturas "**dir dup**" cuando son en tandem, e "**inv dup**" cuando se trata de una duplicación invertida. Así, el cariotipo **46, XY, inv dup(1)(p22p32)** correspondería a un varón con una duplicación invertida que implica el segmento comprendido entre las *bandas 22 y 32* del brazo corto de un cromosoma 1.

Translocación: es el paso de un segmento de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo. Comúnmente se suele reservar el término translocación para referirse al reordenamiento que es consecuencia de dos roturas afectando cada una de ellas a un cromosoma distinto (Figura 4). Los segmentos cromosómicos que quedan separados del resto del cromosoma a causa de la rotura, intercambian su colocación en los cromosomas.

Por otro lado, todos aquellos reordenamientos que son el producto de tres o más roturas cromosómicas suelen encuadrarse en el grupo de las **translocaciones complejas**, en el que se incluyen las alteraciones denominadas **inserciones**, en las que un segmento cromosómico intersticial (por tanto, producto de dos roturas), se incluye o inserta dentro de uno de los brazos de otro cromosoma. Para que tal inclusión pueda llegar a efectuarse, es imprescindible la producción de otra rotura, la tercera, en el cromosoma que actúa como receptor del segmento deleciónado.

Las translocaciones son **recíprocas** cuando hay un intercambio de segmentos cromosómicos entre dos cromosomas no homólogos. Cuando la translocación se produce entre cromosomas acrocéntricos (grupos D o G), habitualmente por **fusión centromérica**, se denomina **robertsoniana**.

Para la designación de las translocaciones en el cariotipo se usa la letra "**t**" seguida de un paréntesis en el que se incluyen los cromosomas implicados y los lugares o puntos en los que se produjeron las roturas y consecuentemente, los intercambios cromosómicos. Es habitual sustituir la letra "**t**" por las iniciales "**rob**" para referirse a las translocaciones robertsonianas y por "**r**cp" a las recíprocas. Cuando las translocaciones dan lugar a un cromosoma dicéntrico, como sucede con cierta frecuencia en las robertsonianas, se puede usar la abreviatura "**dic**".



M. URIESTE

Figura 4

Representación de las principales anomalías estructurales.

Para las inserciones se utilizan las abreviaturas "**dir ins**" para referirse a las **inserciones directas** en las que el fragmento insertado guarda la orientación espacial que tenía en el cromosoma original, e "**inv ins**" para indicar que la inserción es **inversa**.

Existen dos formas de representar las translocaciones en los cariotipos: el **sistema abreviado** mediante el que se especifican los cromosomas implicados en la translocación y los puntos de rotura; y el **sistema detallado** que, además de identificar los cromosomas implicados, sirve para describir minuciosamente la estructura y la disposición de las bandas en los cromosomas anómalos. Ejemplos de una y otra son: **46, XX, t(1;4)(q32;q27)** correspondiente a una hembra con una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 1 y 4. Los segmentos distales a las bandas *q32* del cromosoma 1, y *q27* del 4, han intercambiado su localización. Esta misma translocación se representaría utilizando el sistema detallado como **46, XX, t(1;4)(1pter--1q32::4q27--4qter;4pter--4q27::1q32--1qter)**. En el segundo paréntesis se detallan los dos *cromosomas derivados* de la translocación. La descripción siempre comienza por el cromosoma de número menor, en este caso el 1, y por el extremo de su brazo corto, es decir *pter*. Desde este extremo del brazo corto hasta la banda *q32* el cromosoma 1 tiene su estructura habitual. En esta banda *q32* se ha producido una rotura y una unión (símbolo ::) con la banda *4q27* que se continúa hasta el extremo del brazo largo del cromosoma 4, esto es *qter*. Una lectura similar se puede hacer del *cromosoma derivado* del 4 que se detalla tras el punto y coma.

Isocromosoma: se denomina al cromosoma constituido por dos brazos idénticos, producto de la duplicación en espejo de uno de los brazos del cromosoma primitivo después de haberse producido un error en la división del centrómero. Este error sobreviene cuando el centrómero en vez de separarse durante la división celular,

siguiendo el eje longitudinal del cromosoma y separando las cromátides, lo hace transversalmente, separando ambos brazos del cromosoma (Figura 4).

En el cariotipo los isocromosomas se representan con la letra "i" precediendo a un paréntesis en el que se especifica el brazo y el cromosoma primitivo del que deriva dicho isocromosoma. Por ejemplo **46, X, i(Xq)** sería un cariotipo en el que se ha encontrado un isocromosoma formado por dos brazos largos idénticos de un cromosoma X.

Los isocromosomas se observan con cierta frecuencia interesando a los cromosomas sexuales, con un variable grado de repercusión fenotípica sobre la caracterización sexual de los sujetos afectados (Vogel y Motulsky, 1986).

Inversión: supone la rotura de un cromosoma por dos puntos, más el giro de 180 grados del segmento comprendido entre las dos roturas y, por último, la reparación de las roturas quedando el segmento central en sentido invertido (Figura 4). Cuando ambas roturas y el giro posterior del segmento intersticial, se producen sólo en uno de los dos brazos del cromosoma, la inversión se denomina **paracéntrica**, mientras que si el segmento intersticial incluye el centrómero, como sucede cuando las roturas ocurren en brazos distintos, la inversión se denomina **pericéntrica**.

Las inversiones se representan utilizando la abreviatura "inv" que precede a los paréntesis dónde se detalla el cromosoma afectado y *los puntos de rotura*. Por ejemplo, el cariotipo **46, XY, inv(2)(p13p24)** correspondería a un varón con una inversión paracéntrica (las dos roturas se produjeron en el brazo corto o p) del cromosoma 2. También es posible utilizar el sistema detallado en la representación de las inversiones. En tal caso, el cariotipo **46, XX, inv(2)(pter--p21::q31--p21::q31--**

qter) pertenecería a una hembra con una inversión pericéntrica del cromosoma 2 con *puntos de rotura en p21 y q31*.

Las inversiones no tienen por qué acarrear alteraciones fenotípicas, ya que no siempre suponen una pérdida de material genético. Alternativamente, es posible que en estos casos en los que hay un "aparente" estado de balance del material genético, en los puntos de rotura se hayan producido pérdidas de material genético o *microdeleciones submicroscópicas* no objetivables con los métodos citogenéticos convencionales.

Las situaciones en las que se detecta un cariotipo con una alteración aparentemente balanceada en un individuo que presenta alteraciones de su fenotipo, constituyen un difícil obstáculo para la mayoría de los citogenetistas (Funderburk y cols., 1977; Ayme y cols., 1979b; Caballín y cols., 1981; Fryns y cols., 1986; Kleczkowska y cols., 1989). Además de apelar a soluciones como la comentada de las *microdeleciones submicroscópicas* (Schinzel, 1988), también cabe recurrir a interpretaciones más o menos teóricas como es el denominado **efecto de posición**, que presupone que la actividad o el efecto de un gen es dependiente de la localización que dicho gen ocupe en el genoma. Si ese gen, o grupo de genes, como consecuencia de la anomalía, cambia su localización habitual, su actividad puede verse modificada en función de su nueva situación dentro del genoma (Klug y Cummings, 1991). Es evidente que tanto las inversiones como las otras alteraciones cromosómicas que pueden aparecer en balance, conllevan modificaciones en la posición de alguno o algunos genes, cuya función podría verse alterada por los cambios experimentados.

Las consecuencias en la descendencia de los individuos portadores de inversiones son derivadas de los entrecruzamientos que pueden producirse en el apareamiento meiótico entre el cromosoma con la inversión y su homólogo normal. Para que este

apareamiento entre homólogos pueda producirse es necesario que el cromosoma con la inversión forme un asa o "**loop**" en la región invertida. Los entrecruzamientos en ese asa pueden ser el origen de cromosomas derivados que habitualmente portan duplicaciones y/o deleciones del material distal al segmento invertido.

3.2.2.- Anomalías estructurales inestables.

Los fragmentos acéntricos son alteraciones difíciles de observar en la práctica ya que, el material cromosómico carece de centrómero y se pierde durante la división celular. En cambio, cuando el fragmento incluye el centrómero o parte de él, puede *segregar*, detectándose en las células como un *cromosoma extra* anormal, no identificable morfológicamente, al que se suele denominar cromosoma **marcador**. Su representación en el cariotipo se hace usando las letras "**mar**". Así el cariotipo **47, XY, +mar** correspondería a un varón portador de un cromosoma extra marcador de procedencia no identificada.

La repercusión que estos cromosomas marcadores puedan tener sobre el fenotipo de sus portadores, depende íntegramente del material genético que contengan los fragmentos cromosómicos.

Los cromosomas dicéntricos son todos aquellos provistos de dos céntromeros. Pueden superar la división celular sólo en el caso de que uno de los dos centrómeros sea inactivado. En tal circunstancia, su comportamiento es equivalente al de un cromosoma normal con un único centrómero. Esta inactivación suele ocurrir cuando los centrómeros tienen entre ellos una localización muy próxima (Daniel y cols., 1980).

Los dicéntricos se representan en el cariotipo con las letras "**dic**", de modo que el cariotipo **46, X, dic(Y)(p11)** pertenecería al portador de un cromosoma Y dicéntrico. Cuando el cromosoma dicéntrico tiene ambos brazos idénticos, como sucede en el ejemplo anterior, se suele incluir la letra "**i**" delante del triplete "**dic**", de modo que el cariotipo mencionado también podría representarse como **46, X, idic(Y)(p11)**.

Los **cromosomas en anillo** se forman como consecuencia de dos roturas cercanas a los telómeros y la posterior unión de los dos extremos del cromosoma. El material genético localizado distalmente a los puntos de rotura se pierde porque los segmentos delecionados carecen de centrómero. Por este motivo, la repercusión fenotípica de los cromosomas en anillo puede ser equivalente a la combinación del efecto de las dos deleciones terminales del cromosoma implicado. En ciertas ocasiones los cromosomas en anillo pueden superar sucesivas divisiones celulares a través de un ciclo de "rotura-duplicación-fusión-puente anafásico" (Egozcue y cols., 1978).

Se representan en el cariotipo con la letra "**r**" (del inglés *ring*) delante del paréntesis que contiene el número del cromosoma afectado por el anillo.

Para terminar esta sección, es necesario comentar que todas las anomalías cromosómicas desbalanceadas en las que hay pérdida o ganancia de material genético activo, conllevan una afectación del fenotipo de sus portadores.

Estos estigmas fenotípicos serán de una gran variabilidad dependiendo de cuales sean los segmentos cromosómicos alterados. Contrariamente, las alteraciones en balance que no modifican la integridad del material genético, como comentamos en las inversiones, no tienen por qué repercutir sobre el fenotipo del portador, pero, en cambio, sí que suponen un grave riesgo para la descendencia de los portadores. Esto es así, porque los procesos de emparejamiento cromosómico e intercambio de

segmentos homólogos mediante los quiasmas, que de forma normal suceden en cualquier individuo durante el proceso de la meiosis, en el caso de sujetos portadores de alteraciones cromosómicas balanceadas, pueden desembocar en *segregaciones anómalas* o en intercambios no homólogos, que generan células hijas cromosómicamente desbalanceadas.

Revisiones sobre el comportamiento durante la división celular de las alteraciones cromosómicas estructurales, han sido realizadas por Daniel (1979), Jalbert y cols. (1980), Boué y Gallano (1984), Benn y Hsu (1984), Sherman y cols. (1986), Kaiser (1988), Díaz de Bustamante y cols. (1988) y por Daniel y cols. (1989).

4.- CITOGENETICA DE POBLACIONES.

La epidemiología genética de las alteraciones cromosómicas se denomina **citogenética de poblaciones**, y su objetivo es el estudio de las frecuencias, causas y efectos selectivos de las cromosomopatías en distintas poblaciones de individuos. En los últimos 20 años, han salido a la luz un gran número de trabajos cuya finalidad era valorar el papel de estas anomalías en determinados cuadros clínicos patológicos. La lista de poblaciones en las que se han efectuado estudios citogenéticos es prácticamente interminable. Una simple mirada a cualquiera de las publicaciones o bases de datos sobre información bibliográfica (Excerpta Médica, Medline, etc), revela que se han llevado a cabo estudios cromosómicos en series de madres añosas, varones subfértiles, o infértiles, varones con criptorquidia y fertilidad reducida, mujeres dismenorreicas, estériles y amenorreicas, varones de talla elevada, fuerzas policiales, criminales y delincuentes, mujeres con retraso mental, sujetos con retraso mental ingresados en instituciones especializadas, pacientes que recibieron asesoramiento genético, parejas con abortos de repetición, gametos masculinos y femeninos, embriones humanos fertilizados "in vitro", embarazos de alto riesgo, embarazos de bajo riesgo, abortos espontáneos, abortos provocados, fetos con cardiopatías, fetos con defectos estructurales, recién nacidos muertos, muertes neonatales o perinatales, autopsias pediátricas, recién nacidos consecutivos, recién nacidos sanos, recién nacidos malformados, recién nacidos con malformaciones seleccionadas, niños en distintas edades, pacientes con sospecha de cromosomopatía, pacientes con sospecha de gonosomopatía, etc.

A pesar del gran número de estudios elaborados al respecto, el conocimiento sobre la verdadera incidencia de las cromosomopatías en el hombre, presenta aún grandes lagunas. En este capítulo intentaremos resumir la información actualmente disponible sobre la frecuencia de las alteraciones cromosómicas. En el apartado dedicado a las

causas y factores de riesgo, se volverán a citar algunos de estos trabajos, pero resaltando aquellos aspectos de interés referentes al enunciado del capítulo.

Los estudios pioneros en el terreno de la citogenética de poblaciones (Sergovich y cols., 1969; Ratcliffe y cols., 1970), consistían básicamente en la realización del cariotipo a series, de mayor o menor tamaño, de recién nacidos vivos, en la mayoría de los casos, consecutivos. La incorporación de las técnicas citogenéticas al diagnóstico prenatal, evidenció unas grandes discrepancias en las frecuencias de las anomalías cromosómicas, entre los estudios prenatales y los postnatales. Se advirtió que desde la concepción hasta el nacimiento hay un progresivo descenso de la frecuencia de las cromosomopatías. Esta disminución posiblemente está relacionada con la mortalidad selectiva en distintas fases de la gestación de los fetos cromosómicamente anormales. De este modo se fue formando la opinión de que la frecuencia de una anomalía cromosómica al nacimiento depende de su incidencia en el momento de la concepción y de la probabilidad de supervivencia del feto.

Hook en 1983 hizo el seguimiento de una serie de embarazos en los que se había diagnosticado prenatalmente un feto portador de una cromosomopatía, y cuyas madres decidieron continuar la gestación, y observó que un alto porcentaje de estos fetos fallecía intraútero antes del nacimiento. Los porcentajes de muertes intrauterinas observados en el trabajo de Hook, se muestran en la Tabla 1. Verosímilmente, las muertes fetales durante la gestación eran la explicación a las diferencias entre las tasas de las alteraciones en los estudios pre y postnatales.

Pero este argumento sigue siendo válido si bien ha sufrido notables matizaciones a lo largo del tiempo, perdiendo su carácter exclusivo en algunas ocasiones en las que se pretendía interpretar las diferentes frecuencias de cromosomopatías en distintos momentos del desarrollo, como veremos en este apartado. En la actualidad la

investigación sobre la incidencia de las cromosomopatías se centra fundamentalmente en las siguientes áreas: tejidos ovárico y testicular y gametos humanos, abortos espontáneos, diagnóstico prenatal, recién nacidos vivos y muertos, recién nacidos con defectos congénitos. Este ordenamiento evita la dispersión de la información, cuyo examen conjunto aporta una amplia perspectiva que favorece la comprensión de la verdadera dimensión del problema de las anomalías cromosómicas en el hombre.

4.1.- Estudios citogenéticos en gametos humanos.

Es conveniente recordar de manera esquemática que las *células germinales* de los fetos femeninos maduran rápidamente durante la vida intrauterina transformándose en *oogonias*, que después de un número limitado de divisiones mitóticas se convierten en *oocitos*. Estos oocitos entran en la *primera profase meiótica* en torno a la novena semana de la vida intrauterina de la futura mujer. La *leptotena* y la *cigotena* son periodos relativamente cortos cuando se comparan con la *paquitena* que dura aproximadamente dos semanas. Los oocitos alcanzan el estadio de *diplotena* en la decimotercera semana de la vida intrauterina y van a permanecer en este estadio hasta la pubertad de la mujer, momento en el que tendrá lugar la primera ovulación. La *primera y la segunda divisiones meióticas* "in vivo" tienen lugar durante la ovulación y durante la fertilización, respectivamente (Hulten y cols., 1985). El análisis citogenético de la meiosis femenina se realizan utilizando tejido ovárico fetal (Hulten y cols., 1985), motivo por el cual, los estudios de este tipo son escasos, pues la obtención del material apropiado para llevar a cabo tales investigaciones plantea grandes dificultades. Warburton (1987) señala entre otras, que asumiendo que aproximadamente el 70% de las trisomías se deben a un error en la primera división meiótica materna (Juberg y Mowrey, 1983), sería necesario poder obtener óvulos en

estadio preovulatorio para la correcta valoración de los resultados en la investigación de los gametos femeninos.

TABLA 1	
PORCENTAJE DE MORTALIDAD DE FETOS PORTADORES DE UNA ALTERACION CROMOSOMICA DESPUES DE LAS SEMANAS 16-18 DE GESTACION	
Tipo de alteración	%
Trisomía 21	30,1
Trisomía 18	68,0
Trisomía 13	42,9
Triple X	0,0
XXY	8,1
XYY	3,0
Translocaciones e inversiones aparentemente balanceadas	2,8
Marcadores	0,0
Monosomía X	75,0
Tomado de Hook, (1983).	

Jagiello y Lin (1974) analizaron la constitución cromosómica de 174 oocitos humanos, procedentes de biopsias de ovarios de mujeres adultas, en el estadio de primera metafase meiótica, y en ningún caso encontraron cromosomas supernumerarios. De los primeros estudios realizados en oocitos humanos parece derivarse que la tasa de alteraciones cromosómicas numéricas en oogonias (productoras de oocitos anómalos) debe ser muy baja, del orden de 0,2% (cifra obtenida por Hulten y cols., 1985, tras la compilación de los resultados aportados por los estudios pioneros).

Wramsby y cols. (1987) analizaron la constitución cromosómica de 14 óvulos de ciclos estimulados con *clomifeno* pertenecientes a mujeres con problemas de fertilidad. Observaron una incidencia de dotaciones cromosómicas anómalas cercana al 36%. El uso de *inductores de la ovulación* pudo influir en la obtención de tan elevado porcentaje de células anormales, más aún si se tiene presente que el uso de clomifeno se ha relacionado con una mayor incidencia de abortos espontáneos, supuestamente, a causa del incremento de la producción de cromosomopatías (Boué y cols., 1975).

En los resultados aportados por Wramsby y cols. (1987), llama la atención el hecho de haber encontrado un mayor número de células *hipoploides* (con un número de cromosomas inferior al normal) (21,4%) que de *hiperploides* (con un número de cromosomas superior al normal) (14,3%). Tal hallazgo sugiere que las alteraciones numéricas en el óvulo son tanto producto de *no disyunciones*, que derivarán en hiperploidías, como de *pérdidas anafásicas*, que originarán hipoploidías.

Trabajos posteriores, como los realizados por Bongso y cols. (1988), y Pellestor y Sele (1988), en los que se estudió un número muy superior de óvulos, cifraron la incidencia de aneuploidías en torno al 20% (los primeros autores hallaron un 21,1% y los segundos un 18,6%). En ambos trabajos el hallazgo de complementos hipoploides también fue más frecuente que el de hiperploides.

Por lo que respecta a la *gametogénesis masculina*, y a diferencia de lo que sucede en el sexo femenino, las *células germinales* del varón maduran durante la infancia del varón hasta *espermatogonias*. Durante la pubertad estas células comienzan a proliferar mitóticamente hasta transformarse en *espermatocitos* primarios después de aproximadamente un mes. En estos espermatocitos comienza la *profase meiótica*, durando el estadio de *preleptotena* aproximadamente un día. La *leptotena* y la

cigotena tienen lugar durante la siguiente semana, durando la *paquitena* alrededor de dos semanas más. El resto de la *primera división meiótica* y toda la *segunda división* se completan en tan sólo un día. El producto de las dos divisiones meióticas es la *espermatida*, que se transforma en *espermatozoide* o *espermatozoo* móvil y fértil a lo largo de la *espermiogénesis*, un proceso complejo en el que no hay más divisiones celulares, sino sólo los cambios morfológicos que dan lugar a la forma final del espermatozoide. Esto tiene lugar en un tiempo aproximado de tres semanas (Hulten y cols., 1985).

Todos los estadios meióticos están presentes en el testículo humano adulto y, por lo tanto, su análisis cuando se dispone de material procedente de biopsia testicular, es más sencillo y a la vez más informativo, que el análisis de los gametos femeninos.

Las investigaciones llevadas a cabo en espermátocitos premeióticos (en paquitena, diacinesis o primera metafase) han aportado una incidencia nula de alteraciones numéricas (Hulten y cols., 1985, recogiendo los datos de estudios anteriores).

Los trabajos realizados con espermatozoides aportan información combinada de las tasas de anomalías en el período de espermatogonia, primera y segunda divisiones meióticas. El estudio de la constitución cromosómica de espermatozoides humanos comienza cuando Rudak y cols. (1978), publicaron un método que resolvía la incapacidad para el análisis directo de los cromosomas. Los cromosomas portados por el espermatozoide no son visibles hasta que se forma el *pronúcleo* tras la *fertilización del óvulo*. El método de Rudak y cols., consiste en fertilizar la zona pelúcida de *óvulos de hamster* con espermatozoides humanos, y analizar los cromosomas del pronúcleo masculino en el huevo fertilizado.

El grupo de la Universidad de Calgary (Alberta, Canadá) encabezado por el Dr. Renee H. Martin es pionero en esta clase de investigaciones. Sus trabajos sobre anomalías cromosómicas en espermatozoides humanos son numerosos, habiendo incluido muestras procedentes de varones normales sanos (Martin y cols., 1982), varones portadores de anomalías estructurales aparentemente balanceadas (Martin, 1989), y pacientes con cáncer expuestos a radioterapia (Martin y cols., 1984). Algunos de los resultados más llamativos de estos trabajos se comentan a continuación.

La tasa global de espermatozoides portadores de alguna anomalía cromosómica es de 8,9% (Martin, 1985). Esta cifra se deduce del análisis de 1.426 complementos cromosómicos procedentes de 45 varones sanos. La frecuencia global es muy similar a la observada previamente por Brandriff y cols. (1984) de 8,1% obtenida a partir del estudio de 909 complementos procedentes de 4 varones sanos. Estos números son netamente superiores a los observados en los primeros trabajos (5% de células aneuploides hallaron Rudak y cols., (1978) en 60 espermatozoides de un único varón). Comparando los datos aportados por Martin (1985) y por Brandriff y cols. (1984), la diferencia más llamativa se encuentra en las divergencias halladas entre las tasas de anomalías numéricas y estructurales. Mientras Martin encuentra que el 5% son numéricas, Brandriff y cols. detectaron tan sólo un 1,6% de estas anomalías. Por el contrario, el porcentaje de alteraciones estructurales hallado por Martin fue de 3,9% y el de Brandriff y cols. fue 6,5%. En ambos estudios el rango en la frecuencia de las estructurales fue amplio (entre 0 y 28% en el de Martin y de 1,3 a 10,4% en el de Brandriff y cols.). Estos datos sugieren que puede existir una considerable variabilidad en la frecuencia de alteraciones estructurales en el espermato de individuos sanos. En cambio, la tasa de cromosomopatías numéricas probablemente es bastante menos variable (Martin, 1985).

Martin y cols. (1991) han recogido en un único trabajo todos los resultados sobre análisis de gametos humanos aportados por los distintos grupos dedicados a esta investigación. La muestra total se componía de 11.615 espermatozoides y 772 óvulos cariotipados. La frecuencia media de alteraciones de cualquier tipo en espermatozoides fue del 10%. En cambio, en óvulos la frecuencia fue del 20% (esta cifra, además, hay que considerarla como una estimación mínima ya que no refleja las alteraciones que pudieron producirse durante la segunda división meiótica). Esta mayor frecuencia en óvulos está en consonancia con los resultados derivados de los estudios sobre el origen parental de las trisomías autosómicas, en los que se verifica que la contribución materna es invariablemente mayor que la paterna (Juberg y Mowrey, 1983).

Otra gran diferencia entre los datos obtenidos en una y otra clase de gametos fue el tipo de las anomalías. Más del 90% de las presentes en los óvulos eran numéricas, mientras que en los espermatozoides, éstas representaban menos de la mitad del total. Alteraciones estructurales fueron detectadas en aproximadamente el 5% de los espermatozoides y sólo en el 1% de los óvulos humanos. Esta información también es compatible con la derivada de los estudios con recién nacidos en los que el 80% de las cromosomopatías estructurales de novo provienen del padre (Olson y Magenis, 1988).

En la práctica totalidad de los estudios realizados en gametos humanos, los complementos cromosómicos hipohaploides, con un número inferior al haploide o normal, fueron más frecuentes que los hiperploides, tanto en los espermatozoides como en los óvulos. Teóricamente, el proceso de *no disyunción* va a proporcionar un mismo número de células hiperhaploides e hipohaploides. Sin embargo se ha sugerido que el procesamiento técnico de las muestras puede favorecer la pérdida de cromosomas y, por tanto, muchos de estos complementos hipohaploides pueden ser

interpretados como artefactos técnicos (Martin y cols., 1989). Esta hipótesis parece estar apoyada por la constatación de que los cromosomas de tamaño más pequeño, como los del grupo G, se pierden con una frecuencia mayor de la esperada, mientras que no se observa el mismo fenómeno en los cromosomas de mayor tamaño. Sin embargo, también existe una mayor frecuencia de hiperhaploidías para los cromosomas más pequeños (en particular para el cromosoma 21) tanto en espermatozoides como en óvulos, lo que demuestra que al menos parte de este exceso de alteraciones que afectan a los cromosomas pequeños, es producto de la *no disyunción*. Por tanto, igualmente podría ser admisible que la *pérdida anafásica* afectase preferencialmente a los cromosomas pequeños y ser responsable del exceso de hipohaploidías.

Sobre la base de que la *no disyunción* atañe por igual a todos los cromosomas, la frecuencia esperada de alteraciones ha de ser, lógicamente, igual para todos ellos. En los estudios efectuados en espermatozoides, se observaron hiperhaploidías de todos los cromosomas. La frecuencia observada de estas hiperhaploidías fue similar a la esperada para todos los cromosomas excepto para el grupo G (en concreto para el cromosoma 21), para el cromosoma 1 y para los cromosomas sexuales. Para todos ellos se observó un incremento significativo de la frecuencia de hiperhaploidías. Es sorprendente la mayor frecuencia de hiperhaploidías del cromosoma 1, ya que éste es el único cromosoma que no ha sido detectado en trisomía en estudios de abortos. Watt y cols. (1987) observaron una trisomía 1 en un cigoto humano en estadio de ocho células. La trisomía 1 puede que sea frecuente en las concepciones humanas, pero que su efecto sea tan deletéreo que produzca la pérdida preimplantatoria del cigoto.

La mayor frecuencia en espermatozoides de hiperhaploidías de los cromosomas 21 y sexuales corrobora los datos de Juberg y Mowrey (1983), que demostraron que la

contribución paterna en la trisomía 21 era del 20%, mientras que en otras trisomías esta contribución podría ser muy inferior (Hassold y cols., 1984a). Respecto a las hiperhaploidías de los cromosomas sexuales, existen ciertas evidencias de que las más frecuentes en recién nacidos vivos, son en su mayor parte consecuencia de errores en los gametos paternos (Hassold y cols., 1984a; Hassold y cols., 1988). Todos los casos de *doble cromosoma Y* (47, XYY) son producto de *no disyunciones* paternas, y Jacobs y cols. (1988) han demostrado que en los casos con cariotipo 47, XXY, el cromosoma extra era de origen paterno en la mitad de los casos. Tal vez la única excepción en las aneuploidías de los cromosomas sexuales sean los casos con cariotipos 47, XXX, en los que el estudio sobre el origen del cromosoma extra está aún en fase muy preliminar, si bien por el momento los datos parecen indicar una mayor implicación de los errores maternos (May y cols., 1988).

CUADRO 3

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN GAMETOS HUMANOS

- 1.- INCIDENCIA GLOBAL DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS:

Ovulos	20%
EspERMatozoides	10%
- 2.- LA MAYOR PARTE DE LAS ALTERACIONES EN OVULOS SON NUMERICAS MIENTRAS QUE EN ESPERMATOZOIDES LA MAYOR PARTE SON ESTRUCTURALES.
- 3.- SE OBSERVA UNA ALTA FRECUENCIA DE ALTERACIONES DE LOS GONOSOMAS SOLO EN ESPERMATOZOIDES.
- 4.- HAY HIPERPLOIDIAS DE TODOS LOS CROMOSOMAS EN AMBOS TIPOS DE GAMETOS: ¿Mecanismo de no disyunción común para todos cromosomas?
- 5.- LA HIPERPLOIDIA 21 ES MAS FRECUENTE EN AMBOS GAMETOS: ¿Qué caracteriza al cromosoma 21 que le hace más proclive a la no disyunción?

Cuando se investigó cuáles eran los cromosomas involucrados en las alteraciones detectadas en los óvulos, se observó un número menor del esperado de hiperhaploidías en los cromosomas de los grupos C y F, y un número mayor del esperado en los de los grupos D y G. Hubo un exceso significativo de óvulos con hiperhaploidía 21, lo que no constituye un hallazgo inesperado, ya que es la trisomía más frecuente en recién nacidos vivos y en su mayor parte producto de errores en la meiosis materna (Juberg y Mowrey, 1983).

Martin y cols. (1991) consideran que los resultados en gametos femeninos humanos no pueden considerarse concluyentes ya que por el momento, el número de óvulos analizados es escaso y dado el problema que plantea la aplicación de técnicas de bandeo en estas muestras, los datos sobre cromosomas individuales deberían ser considerados en algunos casos como poco precisos. Estos pueden ser los motivos por los que no se haya observado en óvulos humanos hiperhaploidía del cromosoma 16 como era esperable, ya que se trata de la trisomía autosómica más frecuente en abortos espontáneos (Hassold y cols., 1980a).

En el Cuadro 3 se resumen los hallazgos más sobresalientes de los estudios citogenéticos en gametos humanos.

4.2.- Estudios citogenéticos en abortos.

Un *aborto* se define como la terminación de un embarazo antes de la semana 22 de gestación, en la que el peso corporal total del producto no excede los 500 gramos (Vogel y Motulski, 1986). Se calcula que aproximadamente el 15% de todas las gestaciones humanas son espontáneamente abortadas. Además de los abortos que se producen una vez reconocida la gestación, existen evidencias de que muchos

otros cigotos se malogran en estadios más precoces, habitualmente por ser portadores de defectos de orden genético (Carr, 1970 y 1971). En este sentido, según algunas estimaciones recientes, el 50% de todas las concepciones humanas podrían terminar dentro de las dos primeras semanas del desarrollo, es decir antes de que el embarazo sea reconocido (Sperling, 1984).

Los estudios citogenéticos de abortos espontáneos de distintas edades gestacionales tiene un interés prioritario para la mejora del entendimiento de las causas, de la frecuencia y del tipo de las alteraciones cromosómicas en la especie humana. La contribución de los trabajos pioneros en este terreno ya permitió vislumbrar el enorme peso de las cromosomopatías en el desarrollo embrionario. Al aumentar el número de productos de la gestación en los que se lleva a cabo un estudio citogenético, se consolida la idea de que las alteraciones cromosómicas pueden tener un papel mucho mayor del esperado en la viabilidad de las concepciones humanas.

Los primeros resultados sobre grandes series de abortos espontáneos ofrecieron un porcentaje global de anomalías que ascendía hasta el 42% de los casos (Carr, 1967; Boué y Boué, 1970). Considerando que se había estimado que el 15% de todas las gestaciones reconocidas acababan en abortos espontáneos, se llegó a inferir que el 6% (esto es, el 42% del 15%) de todas las concepciones humanas reconocidas tenían una constitución cromosómica anormal. No obstante, la proporción de alteraciones en abortos es difícil de estimar ya que va a ser dependiente de la edad gestacional de las muestras, como luego veremos, y de la población de la cual procedan las muestras, especialmente de algunas características de esta población, como puede ser la edad de las madres.

El tipo de las anomalías detectadas en estas investigaciones preliminares, correspondía en, aproximadamente la mitad de los casos, al tipo numérico, y más

concretamente a las trisomías autosómicas; una cuarta parte fueron poliploidías, mientras que el resto estaba constituido, en su mayoría, por monosomías del cromosoma X. Datos más precisos sobre el tipo de anomalías son mostrados en la Tabla 2. Se han tomado de Hecht y Hecht (1987), quienes los elaboraron tras la recopilación de la información procedente de seis estudios realizados sobre series de abortos espontáneos (Creasy y cols., 1976; Lauritsen y cols., 1972; Therkelsen y cols., 1973; Kajii y cols., 1973; Boué y cols., 1975; Hassold y cols., 1980b).

TABLA 2		
TIPOS DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN ABORTOS ESPONTANEOS CON ALTERACION CROMOSOMICA		
Tipo de anomalía	Nº de casos	%
NUMERICAS		
Trisomía autosómica	981	50,9
Monosomía X	383	19,9
Triploidía	318	16,5
Tetraploidía	121	6,3
Total	1.803	93,6
ESTRUCTURALES		
Reordenamientos	75	3,9
Total	75	3,9
COMPLEJOS		
Mosaicismos	38	2,0
Otros	10	0,5
Total	48	2,5
GRAN TOTAL	1.926	100,0

Tomado de Hecht y Hecht, (1987).

Como se aprecia en la Tabla 2, casi el 94% de las alteraciones cromosómicas que aparecen en abortos son numéricas, frente al 3,9% de anomalías estructurales. Más de la mitad de los casos de anomalías numéricas son trisomías autosómicas, seguidas en frecuencia por la monosomía X. El tipo y la frecuencia relativa de las trisomías autosómicas detectadas en muestras de abortos, se muestra en la Tabla 3 con datos recogidos por Bond y Chandley (1983).

TABLA 3		
TIPOS DE TRISOMIAS EN ABORTOS ESPONTANEOS		
Trisomía	Número de casos	%
1	0	0,0
2	53	5,6
3	8	0,8
4	24	2,5
5	1	0,1
6	3	0,3
7	43	4,5
8	35	3,7
9	27	2,8
10	18	1,9
11	2	0,2
12	8	0,8
13	54	5,7
14	40	4,2
15	69	7,3
16	308	32,4
17	7	0,7
18	48	5,1
19	1	0,1
20	26	2,7
21	79	8,3
22	96	10,3
TOTAL	950	100,0

Tomado de Bond y Chandley, (1983).

De la Tabla 3 se deduce en primer lugar, que las trisomías no parecen distribuirse al azar, como sería esperable, entre los 22 cromosomas. En una situación teórica, cabría esperar que el fenómeno de la *no disyunción*, principal mecanismo causante de trisomías, afectase por igual a todos los cromosomas. Si así fuese, el porcentaje de formas trisómicas de cada cromosoma debería ser aproximadamente del 4,6% (100 dividido por 22 cromosomas). En la tabla vemos que, por ejemplo, el porcentaje en el que aparecen las trisomías de los cromosomas 15, 16, 21 y 22 queda bastante por encima de la cifra estimada como media. En cambio los porcentajes de las trisomías 3, 5, 6, 10, 11, 12, 17 y 19 son netamente inferiores a la media. Sin embargo, lo más llamativo es que la trisomía del cromosoma 16 presenta una *incidencia inexplicablemente elevada en abortos*, y la trisomía del cromosoma 1 se sitúa en el extremo opuesto, no habiéndose observado nunca en estudios citogenéticos de abortos.

El tamaño de los cromosomas no parece ser la explicación a las diferencias entre las frecuencias de aparición de las distintas trisomías. Así la trisomía de un cromosoma grande como el 2 es relativamente frecuente y la de uno pequeño como el 19 es rara, y viceversa, la trisomía 3 ó 5 son raras y la trisomías 21 y 22 son frecuentes. En un estudio posterior (Risch y cols., 1986) se sugirió la existencia de cierta relación entre el tamaño del cromosoma implicado en la aneuploidía y la edad materna, concretamente entre los cromosomas pequeños (de los grupos G y D) y las edades superiores a los 30 años. En cambio, esa relación no era tal en las edades maternas inferiores a los 30 años, por lo que los autores concluyeron que las trisomías autosómicas deben de tener un origen heterogéneo.

Las diferencias en la distribución de las trisomías autosómicas puede interpretarse como la consecuencia de la existencia real de distintas tasas de *no disyunción*, ésto es, la *no disyunción* puede afectar preferencialmente a algunos cromosomas y no a

otros. En segundo lugar, es posible que en algunos casos sea difícil detectar las trisomías de un determinado cromosoma, debido a que el contenido genético de dicho cromosoma sea muy deletéreo en estado trisómico (Hecht y Hecht, 1987).

TABLA 4	
PROPORCIONES ESTIMADAS DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN ABORTOS ESPONTANEOS SEGUN LA EDAD GESTACIONAL	
SEMANA DE GESTACION DESDE F.U.R. *	PORCENTAJE DE CASOS CON ANOMALIA CROMOSOMICA
11	53
12	51
13	48
14	46
15	42
16	37
17	32
18	26
19	19
20	16
21	12
22	10
23	7
24	4
* F.U.R. : Fecha última regla	
Modificado de Creasy y cols., (1976).	

Probablemente existen diferencias en el efecto que sobre el desarrollo embrionario tiene la dosis génica triplicada de algunos cromosomas, de modo que ciertas trisomías pudieran ser incompatibles con ese desarrollo más allá de las fases iniciales de la gestación. Esta circunstancia presupondría que la trisomía de determinados cromosomas sólo podría ser descubierta si se realizaran estudios de abortos en estadios muy precoces. En este sentido, el hecho de que no se haya detectado jamás

la trisomía 1 en ningún estudio de abortos, y por el contrario si se haya observado en un preembrión de ocho células (Watt y cols., 1987), podría apoyar esta hipótesis sobre el diferente efecto de las trisomías de cada cromosoma.

Además de ayudar a la cuantificación del problema, los estudios citogenéticos sistemáticos en abortos han demostrado la existencia de una relación inversa entre el porcentaje de anomalías y la edad gestacional, o lo que es lo mismo, cuanto menor es la edad gestacional del aborto, mayor es la probabilidad de estar afectado por una cromosomopatía. Esta circunstancia ya fue señalada por Carr (1967) y ha sido ratificada en estudios ulteriores (Creasy y cols., 1976). Las proporciones estimadas de alteraciones cromosómicas en función de la edad gestacional del aborto, quedan reflejadas en la Tabla 4.

Los datos sobre las edades gestacionales inferiores a la semana 11, siguen siendo imprecisos y adolecen de la aportación de nuevas investigaciones. El conocimiento del período comprendido entre las semanas 8 y 11, se beneficiará en un futuro inmediato de la información que pueda derivarse del análisis citogenético con fines diagnósticos de las *vellosidades coriales*. En cambio, el entendimiento de los acontecimientos que puedan acaecer en los momentos anteriores a la octava semana, tropieza con los inconvenientes técnicos que supone el análisis de muestras tan precoces, si bien ya existen algunos datos que permiten una primera valoración. Así por ejemplo, en el estudio desarrollado en la ciudad de Nueva York por Warburton y cols. (1980), la *proporción de abortos cromosómicamente anormales* con edades gestacionales inferiores a ocho semanas, fue del 20%. Esta cifra debe ser considerada estimativa ya que la muestra de abortos de esa edad gestacional incluía muy pocos casos. Un trabajo más reciente (Eiben y cols., 1990) elaborado tras el estudio de 750 muestras de abortos espontáneos, de los que el 68% tenían edades

gestacionales inferiores a las doce semanas, ha mostrado que el 50,1% de los casos eran cromosómicamente anómalos. En este estudio se revisa toda la información disponible hasta el año 1990 sobre las causas genéticas, incluidas las cromosómicas, de las pérdidas embrionarias en cualquier edad gestacional.

CUADRO 4

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN ESTUDIOS DE ABORTOS

- 1.- La frecuencia de anomalías decrece con la edad gestacional: a las 11 semanas es del 53% y a las 22 semanas del 10%.
- 2.- El 6% de todas las gestaciones reconocidas podría ser cromosómicamente anormal.
- 3.- El 94% de las anomalías son numéricas.
- 4.- Se han observado trisomías de todos los autosomas excepto del 1. La trisomía 16 es con mucho la más frecuente.
- 5.- Se observan diferencias no esperables en la frecuencia de presentación de las trisomías:
 - ¿La no disyunción afecta preferencialmente a algunos cromosomas?
 - ¿Algunas trisomías tienen un efecto muy deletéreo en fases precoces del desarrollo?

En el Cuadro 4 se muestra un resumen de los hallazgos más relevantes de los estudios citogenéticos de abortos.

4.3.- Estudios citogenéticos prenatales.

Los estudios citogenéticos prenatales ofrecen habitualmente los resultados de la utilización de la *amniocentesis* en grandes series de embarazadas. En los trabajos más recientes, la *biopsia de vellosidades coriales* ha sustituido a la amniocentesis como método diagnóstico. Los resultados prenatales integran la lógica continuación a las investigaciones citogenéticas en gametos y en abortos, manteniendo el objetivo de indagar las causas, la frecuencia y el efecto de las distintas alteraciones cromosómicas a lo largo del desarrollo embrionario y fetal. La aplicación de estas técnicas a veces ha sido útil, además, para el seguimiento de algunas situaciones especiales como pueden ser el estudio prenatal en portadores de diversos reordenamientos cromosómicos (Daniel y cols., 1989). La información originada por las investigaciones prenatales hay que situarla en una posición intermedia entre los trabajos en gametos y abortos, y los estudios en poblaciones de recién nacidos.

Los primeros datos derivaban de trabajos realizados sobre poblaciones de mujeres embarazadas sometidas a amniocentesis entre las semanas 16 y 20 de la gestación (Schreinemachers y cols., 1982; Ferguson-Smith, 1983; Ferguson-Smith y Yates, 1984; Hook y cols., 1984). La aparición de otras técnicas de diagnóstico citogenético prenatal, como la biopsia de vellosidades coriales realizada entre la 8 y la 11 semanas de gestación, ha servido para mejorar el conocimiento sobre etapas más iniciales del desarrollo humano, y ha permitido la comparación entre las informaciones procedentes de distintos momentos de la vida intrauterina (Warburton y Byrne, 1986; Hook, 1990).

De los primeros trabajos en series de amniocentesis, hay que destacar el realizado por Schreinemachers y cols. (1982), en el que calcularon las tasas de las distintas anomalías en diversos estratos de edad materna, en una muestra global de 19.675 amniocentesis. La indicación para el diagnóstico prenatal fue exclusivamente la edad materna avanzada, sin que hubiera otro riesgo conocido para alteraciones cromosómicas. Las cifras que encontraron estos autores, fueron comparadas con las detectadas en estudios de recién nacidos vivos. En líneas generales, sus datos aportaron una frecuencia prenatal de trisomías autosómicas mayor que la observada en recién nacidos. Esta diferencia la intentaron explicar haciendo uso de los siguientes argumentos: *a)* muchos de los fetos cromosómicamente anormales deben fallecer intraútero en el periodo comprendido entre el momento de la realización de la amniocentesis y el momento del nacimiento; *b)* existe la posibilidad de que las mujeres que acuden a hacerse la amniocentesis además de tener un mayor riesgo para alteraciones cromosómicas por su edad avanzada, puedan sufrir la influencia de otros factores crípticos (como subfertilidad, exposición a radiaciones, etc) que contribuyan al incremento de la frecuencia de anomalías en este grupo de mujeres; y *c)* la diferencia también podría ser explicable por un cambio temporal, al menos en las madres más añosas, en la concepción de embriones trisómicos.

Con respecto a la primera hipótesis de Schreinemachers y cols. (1982), han habido trabajos posteriores que han evaluado la historia natural de los fetos cromosómicamente anormales. Hook en 1983 hizo un seguimiento de algunas gestaciones en las que se evidenció, tras una amniocentesis en el segundo trimestre, *la existencia de fetos con constituciones cromosómicas anómalas, y cuyas madres no desearon interrumpir la gestación.* Estimó que el 30% de los fetos con trisomía 21 eran espontáneamente abortados o morían intraútero, después del momento de la realización de la amniocentesis. En un estudio posterior con mayor número de casos, Hook y cols. (1989) ofrecieron los datos de la evolución intraútero de otras

cromosomopatías. Así, precisaron que el 25,6% de los fetos con trisomía 21 fallecían entre el momento de la realización de la amniocentesis diagnóstica y el momento del nacimiento. Lo mismo sucedía con el 63,8% de los fetos con trisomía 18, con el 36,5% de las trisomías 13, el 65,3% de las monosomías X y el 10,8% de los mosaicos 45, X/46, XX. No encontraron evidencias de un riesgo de muerte fetal elevado, al menos tras la amniocentesis, en los casos con cariotipos 47, XXX, 47, XXY, y 47, XYY. Estos trabajos demuestran que la primera explicación sostenida por Schreinmachers y cols. parece cierta y que efectivamente una alta proporción de fetos portadores de alteraciones cromosómicas, fallecen entre las semanas 16 y 40 de la gestación.

Respecto a la segunda hipótesis de Schreinmachers y cols. (1982), es de suponer que si la existencia de determinados factores crípticos es la causante de una mayor frecuencia de anomalías en ese grupo de mujeres que acude al diagnóstico prenatal, las consecuencias deberían hacerse notar con similar intensidad sobre todas las alteraciones cromosómicas. Consecuentemente, si admitimos esta posibilidad, cabría esperar una mayor tasa de trisomías autosómicas, pero también gonosómicas. Sin embargo, las investigaciones de Hook y cols. (1989), no parecen apoyar esta hipótesis ya que en sus resultados no aparecen diferencias en las tasas de anomalías de los cromosomas sexuales de los tipos 47, XXX, 47, XXY y 47, XYY. Por tanto, en la actualidad aunque no se puede descartar la existencia a nivel individual de aquellos factores crípticos, o de otras características que confieran cierta singularidad a algunas madres que solicitan un diagnóstico prenatal, sí parece improbable que, aún existiendo dichos factores, tengan la suficiente fuerza como para modificar las tasas de incidencia poblacional de las alteraciones cromosómicas.

Por último, en referencia a la tercera hipótesis, es cierto que se han observado pequeñas variaciones en las frecuencias a lo largo de los años, si bien en opinión de

Hook y Cross (1981), deben ser atribuidas a fluctuaciones estadísticas, y por tanto, carentes de valor como indicadoras de un verdadero cambio en la tendencia.

Un problema mayor en la valoración de los datos provenientes de las series prenatales, es el de las edades de las mujeres en las que se efectúan los diagnósticos. Ya que la relación entre la edad materna avanzada y las cromosomopatías es un hecho asumido por todos los investigadores, no es conveniente utilizar las cifras de frecuencia de las cromosomopatías en el periodo prenatal, sin hacer referencia a la edad de la población de la que se extrajeron los resultados. Es por tanto necesario parcelar los datos refiriéndolos, siempre que sea posible, a los distintos grupos de edad materna. En este sentido, en el trabajo de Crandall y cols. (1980) se calculó la frecuencia de las anomalías cromosómicas en distintos niveles de edad materna. Globalmente encontraron que el 1,8% de todas las amniocentesis de madres añosas presentaban un cariotipo anómalo. Pero este porcentaje era de 1,2% en las mujeres entre 34 y 39 años y ascendía hasta el 4,6% en las mujeres mayores de 40 años. La trisomía 21 era sin duda la anomalía más frecuente en los dos grupos, hallándose en el 50% del total de casos. Otro 25% de los casos eran anomalías de los cromosomas sexuales, y el 25% restante se repartía entre la trisomía 18 (12,5%), trisomías parciales y diversos mosaicismos. Estas mismas diferencias entre los distintos grupos de edades maternas fueron descubiertas en el trabajo colaborativo italiano (Simoni y cols., 1982). La incidencia global de anomalías cromosómicas, sobre un total de 2.882 amniocentesis indicadas por edad materna, fue de 2,25% siendo el 2,19% desbalanceadas. Al hacer la distribución en grupos de edades de dos años, el 1,04% de los fetos de madres entre 35 y 37 años, eran cromosómicamente anormales. Estos porcentajes van en aumento hasta llegar al 5,8% para el grupo de 44-46 años.

TABLA 5**ANOMALIAS CROMOSOMICAS DETECTADAS EN AMNIOCENTESIS
SEGUN LA EDAD MATERNA (Frecuencia por 1.000)**

Edad	+21	+18	+13	XXY	Total de cromosomopatías
35	3,9	0,5	0,2	0,5	8,7
36	5,0	0,7	0,3	0,6	10,1
37	6,4	1,0	0,4	0,8	12,2
38	8,1	1,0	0,5	1,1	14,8
39	10,4	2,0	0,8	1,4	18,4
40	13,3	2,8	1,1	1,8	23,0
41	16,9	3,9	1,5	2,4	29,0
42	21,6	5,5	2,1	3,1	37,0
43	27,4	7,6		4,1	45,0
44	34,8			5,4	50,0
45	44,2			7,0	62,0
46	55,9			9,1	77,0
47	70,4			11,9	96,0

Tomado de Ferguson-Smith, (1983).

La permanente relación entre la edad materna y la frecuencia de las alteraciones cromosómicas, también fue ratificada por Ferguson-Smith (1983). Este autor ofreció los datos de algunas anomalías cromosómicas, halladas en amniocentesis, en cada año de edad materna, desde los 35 hasta los 47 años, que son reflejados en la Tabla 5.

Como se observa en la Tabla 5, la frecuencia de las alteraciones cromosómicas va aumentando a medida que se incrementa la edad materna. La frecuencia de cromosomopatías, consideradas globalmente, a los 47 años es 11 veces mayor que a los 35. El incremento es a expensas principalmente de las alteraciones numéricas, ya

que las estructurales guardan relación con otros factores y no con la edad materna. La tasa de trisomía 21 a los 47 años de edad es 18 veces superior que la observada a los 35 años. La trisomía 18 tiene a los 43 años de edad materna una tasa 15 veces superior a la observada a los 35 años, y la trisomía 13 es 10 veces más frecuente a los 42 años que a los 35.

La otra gran fuente de información acerca del comportamiento prenatal de las alteraciones cromosómicas, es la procedente de los estudios en vellosidades coriales. Aún son pocos los datos de los que disponemos sobre la aplicación de estas técnicas en poblaciones amplias de mujeres. A pesar de ello, es curioso que Warburton y Byrne (1986), en trabajos con abortos de diez a once semanas de edad gestacional, es decir, en los que teóricamente se podría haber realizado una biopsia de corión, calcularon que la frecuencia esperable de alteraciones cromosómicas en este tipo de estudios prenatales se debería situar en torno al 0,8-0,9%. Sin embargo, en los primeros estudios realizados con muestras de vellosidades, se constató una frecuencia de cromosomopatías, sin contabilizar las formas en mosaico, de 2,9% (Mikkelsen y Aymé, 1987) y de 2,6% (Hook y cols., 1988; Hook y Cross, 1989). Estas frecuencias netamente superiores a los cálculos de Warburton y Byrne probablemente están en función de la selección que, en la práctica, implica el hecho de participar de un estudio de esta índole. Warburton y Byrne realizaron sus cálculos sobre abortos de la población general, no seleccionados por la edad de la madre; por el contrario, los datos derivados de los diagnósticos prenatales de biopsias coriales corresponden mayoritariamente a poblaciones de madres de edad avanzada, que son las subsidiarias principales del diagnóstico prenatal.

En la Tabla 6 podemos observar la frecuencia de algunas alteraciones cromosómicas en los distintos años de edad materna, publicadas por Hook en 1990, después de un

trabajo desarrollado con muestras procedentes de biopsias de vellosidades coriales de 3.848 mujeres de edades iguales o superiores a los 35 años.

TABLA 6

**ANOMALIAS CROMOSOMICAS DETECTADAS EN VELLOSIDADES
CORIALES SEGUN LA EDAD MATERNA (Frecuencia por 1.000)**

Edad	+21 *	Otras alteraciones *	Total de cromosopatias
35	4,2	4,6	8,8
36	5,7	5,9	11,5
37	7,5	7,6	15,1
38	10,0	9,8	19,8
39	13,4	12,6	26,0
40	17,9	16,1	34,1
41	23,8	20,7	44,7
42	31,7	26,6	58,6
43	42,3	34,1	76,8
44	56,4	43,8	100,8
45	75,1	56,2	132,1
46	100,0	70,0	170,0
47	120,0	90,0	230,0
48	180,0	120,0	300,0

* excluidos los mosaicos.

Tomado de Hook, (1990).

La primera conclusión que se extrae de la comparación de las frecuencias globales de las alteraciones tras la amniocentesis (Tabla 5, Ferguson-Smith, 1983) y tras la biopsia corial (Tabla 6, Hook, 1990), sirve para ratificar la idea ya comentada, de que la frecuencia de las cromosomopatías parece ser mayor cuanto más precoz es el momento de la gestación en el que se efectúa el estudio. Las diferencias en las frecuencias son aún más acentuadas en las edades maternas más avanzadas. Es muy probable que las pérdidas fetales que tienen lugar en el periodo de tiempo

comprendido entre la realización de ambas técnicas prenatales, puedan justificar las divergencias entre las cifras. Como se mencionó en la sección anterior, muchos fetos con alteraciones cromosómicas son espontáneamente abortados a lo largo de la gestación. Más concretamente Hook y cols. (1988), estimaron que alrededor del 27% de los fetos con trisomía 21 se malogran entre la décima y la decimosexta semana de gestación, momentos en los que habitualmente se llevan a cabo la biopsia de corión y la amniocentesis, respectivamente. Este mismo cálculo no ha podido ser hecho, por el momento, para otras cromosomopatías, al ser su frecuencia de presentación notoriamente inferior en todas las edades gestacionales. Hook (1990), también observó que la alteración más frecuente en biopsias coriales era con mucho la trisomía 21, seguida de la trisomía 18.

CUADRO 5

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS PRENATALES

- 1.- LA FRECUENCIA DE CROMOSOMOPATIAS EN ESTUDIOS PRENATALES ES MAYOR QUE EN RECIEN NACIDOS VIVOS.
- 2.- ESTA FRECUENCIA ES TANTO MAYOR CUANDO MAS PRECOZ SEA EL ESTUDIO.
- 3.- HAY UNA FUERTE RELACION ENTRE LA FRECUENCIA DE LAS ANOMALIAS Y LA EDAD MATERNA.
- 4.- UN ALTO PORCENTAJE DE FETOS CON ALTERACIONES CROMOSOMICAS FALLECEN ESPONTANEAMENTE A LO LARGO DE LA GESTACION.
- 5.- LA ALTERACION MAS FRECUENTE EN LOS ESTUDIOS PRENATALES ES LA TRISOMIA 21

Las aportaciones más destacables de las investigaciones en el periodo prenatal se muestran sucintamente en el Cuadro 5.

4.4.- Estudios citogenéticos en recién nacidos.

4.4.1.- Recién nacidos muertos.

A lo largo de todo lo expuesto hasta este punto, hemos apreciado el enorme impacto que tienen los desbalances cromosómicos durante los periodos prenatales para la supervivencia del embrión o feto. Su efecto es notorio, con una magnitud decreciente, en todas las fases del desarrollo hasta llegar al momento del nacimiento. Aún en ese momento final del proceso de desarrollo, las cromosomopatías siguen ejerciendo su efecto deletéreo, constatable con las cifras de incidencia que se derivan de los análisis citogenéticos sistemáticos en poblaciones de recién nacidos muertos o fallecidos poco después del nacimiento. Un resumen de estas cifras se ofrece en la Tabla 7 en la que se han incluido los resultados de seis estudios llevados a cabo en poblaciones de recién nacidos muertos, niños fallecidos en el periodo neo o perinatal, y en autopsias pediátricas realizadas en cualquier momento.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas en las poblaciones de recién nacidos muertos varía entre 4,8 y 6,9%. Estos valores se sitúan en una posición intermedia entre los hallados en los trabajos con abortos espontáneos y los que se observan en las poblaciones de recién nacidos que sobreviven al periodo neonatal.

En la mayoría de las series de recién nacidos muertos, los casos cromosómicamente anormales presentaron defectos congénitos clínicamente detectables, o estaban

macerados. De este modo, Angell y cols. (1984), observaron que el 90% de los sus casos con cariotipo anómalo, tenían malformaciones externas o eran fetos macerados. Ellis y Bain (1984), sugirieron que los fetos que no tuvieran defectos objetivables o que no estuvieran macerados, además de los muertos por anoxia o por problemas relacionados con la prematuridad, no deberían considerarse candidatos al estudio citogenético.

TABLA 7

INCIDENCIA DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN RECIEN NACIDOS MUERTOS O FALLECIDOS EN EL PERIODO NEONATAL

Estudio	Población	Número de casos	Porcentaje de cromosomopatías
Machin y Crolla, (1974)	MP	500	5,6
Bauld y cols., (1974)	MN	133	6,8
Kuleshov, (1976)	MP	363	6,9
Sutherland y cols., (1978)	NP	1075	5,9
Ellis y Bain, (1984)	MP	?	6,8
Angell y cols., (1984)	MP	500	4,8

MP: Muertes perinatales.

MN: Muertes neonatales.

NP: Necropsias pediátricas.

En aquellos estudios en los que se estratificó la muestra en grupos de edades gestacionales, se apreció que el porcentaje de cromosomopatías era mucho más elevado en aquellos fetos fallecidos entre las semanas 20 y 28 de gestación. En el trabajo de Angell y cols. (1984), entre los fetos macerados con edades gestacionales entre 20 y 28 semanas la proporción de cromosomopatías fue del 20%, mientras que entre los macerados con edades gestacionales superiores a 28 semanas, sólo el 6,9% presentaba anomalías cromosómicas.

La alteración cromosómica más frecuente fue la trisomía 21 libre (Angell y cols., 1984; Sutherland y cols., 1978), la trisomía 18 (Machin y Crolla, 1974), y las aneuploidías de los cromosomas sexuales (Kuleshov, 1976).

CUADRO 6

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN RECIEN NACIDOS MUERTOS

- 1.- La frecuencia de anomalías puede estar entre el 4 y 7%.
- 2.- Esta frecuencia es más alta en las edades gestacionales más bajas.
- 3.- El 90% de los casos con anomalías presenta malformaciones externas.
- 4.- La cromosomopatía más frecuente fue la trisomía 21, seguida de la trisomía 18 y las aneuploidías de los cromosomas sexuales.

4.4.2.- Recién nacidos vivos.

El tipo y la frecuencia de las alteraciones halladas en las poblaciones de recién nacidos vivos no seleccionados, se muestra en la Tabla 8. Las estimaciones de las frecuencias de las diversas cromosomopatías están basadas en varios trabajos de notable extensión (Hamerton y cols., 1975; Hook y Hamerton, 1977; Nielsen y cols., 1981; Schinzel, 1984; Harper, 1988). La incidencia global de anomalías cromosómicas en recién nacidos vivos se ha estimado entre 1/120 y 1/217 nacimientos, según los estudios. Las alteraciones más frecuentes son las que afectan a los cromosomas

sexuales. Estas anomalías suelen tener poca repercusión sobre el fenotipo y no se asocian a malformaciones que pongan en peligro la vida del individuo. Por estos motivos no es raro que sean las más frecuentes en recién nacidos vivos. En la población general esas anomalías suelen detectarse pasada la época de la pubertad de los individuos, momento en el que es habitual que se manifieste su efecto, generalmente, sobre aquellos aspectos relacionados con las funciones reproductivas. Por ello no es rara la detección de estas anomalías en pacientes que consultan por la persistencia de rasgos de inmadurez sexual, infertilidad o subfertilidad, por alteraciones en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, etc.

TABLA 8

**ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN RECIEN NACIDOS
VIVOS NO SELECCIONADOS**

Tipo de anomalía	Frecuencia (por mil)
Trisomías autosómicas	1,7
Reordenamientos autosómicos en balance	1,9
Otras alteraciones autosómicas	0,4
Anomalías de los cromosomas sexuales	
En varones	3,0
En hembras	1,8
TOTAL	6,6

Tomado de Jacobs y cols., (1974).

La segunda posición en orden de frecuencia, está ocupada por los reordenamientos cromosómicos en balance de los autosomas. Por definición estas alteraciones no tienen ningún tipo de repercusión fenotípica y, por tanto, su hallazgo, en condiciones

normales, suele producirse después de que el sujeto portador haya tenido descendencia afectada como consecuencia de su anomalía. De lo contrario, lo más probable es que la alteración pase desapercibida.

El tercer lugar es ocupado por las trisomías autosómicas, mayoritariamente por las trisomías 21, 18 y 13, en ese orden de frecuencia. En las siguientes páginas resumimos algunos de las conclusiones derivadas de los estudios de recién nacidos vivos en relación con las trisomías 13 y 18, que constituyen el objeto del presente trabajo:

- **Trisomía 13**: Es la tercera trisomía autosómica más frecuente en recién nacidos vivos (Schinzel, 1984). En la literatura, las cifras de la incidencia de la trisomía 13 libre en el momento del nacimiento, oscilan entre 1/7.000 y 1/20.000 recién nacidos vivos (Smith, 1964; Conen y Erkman, 1966a; Taylor, 1968; Hamerton y cols., 1975; Hook y Hamerton, 1977; Schinzel, 1984; Harper, 1988; Gorlin y cols., 1990), si bien los valores más aceptados son los comprendidos entre 1/12.000 y 1/14.000. Una considerable proporción de las concepciones con trisomía 13 se pierden durante diferentes estadios de la gestación, como demuestra el hecho, ya comentado, de una frecuencia muy superior en abortos del primer trimestre, en los estudios prenatales, y en recién nacidos muertos. Hook (1980) estimó que la frecuencia de trisomía 13 en abortos espontáneos es cien veces superior a la observada en recién nacidos vivos, y la frecuencia en muertes neonatales es 50 veces la observada en recién nacidos vivos.

La forma libre y homogénea de la trisomía supone aproximadamente el 75% de todos los casos al nacimiento, siendo el 20% producto de translocaciones robertsonianas, y el 5% restante mosaicismos (de Grouchy y Turleau, 1983; Thompson y Thompson, 1986).

CUADRO 7

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN RECIEN NACIDOS VIVOS

- 1.- Las alteraciones más frecuentes son las que tienen poca o ninguna repercusión sobre el fenotipo, como las gonosomopatías o los reordenamientos en balance.
- 2.- La trisomía 18 es la segunda trisomía autosómica en orden de frecuencia, con 1/5.000-8.000 nacimientos.
- 3.- La trisomía 13 es la tercera con 1/12.000-14.000 nacimientos.

- **Trisomía 18:** En la mayoría de los estudios aparece como la segunda trisomía autosómica más frecuente en el momento del nacimiento, por detrás de la trisomía 21. La prevalencia al nacimiento varía según los estudios entre 1/5.000 y 1/8.000 recién nacidos vivos (Hecht y cols., 1963; Smith, 1964; Conen y Erkman, 1966b; Taylor, 1968; Hamerton y cols., 1975; Nielsen y cols., 1975; Hook y Hamerton, 1977; Goldstein y Nielsen, 1988; Harper, 1988). La inmensa mayoría de los casos son trisomías libres homogéneas, aunque aproximadamente un 10% de los casos suelen ser mosaicos (de Grouchy y Turleau, 1983; Thompson y Thompson, 1986). Se calcula que aproximadamente el 95% de los casos de trisomía 18 son abortados en fases tempranas de la gestación (Thompson y Thompson, 1986). Además, de los que sobreviven a las 16 semanas (momento de la amniocentesis), la mitad fallece entre este momento y el final de la gestación (Hook y cols., 1979).

Algunos de los resultados del análisis citogenético de recién nacidos vivos se resumen en el Cuadro 7.

4.5.- Estudios citogenéticos en pacientes con defectos congénitos.

Diversos estudios han intentado evaluar el papel causal de las cromosomopatías en diversas poblaciones de individuos que presentaban defectos congénitos u otras patologías de aparición precoz, pero de procedencia incierta, como puede ser el retraso mental. Como era presumible, dada la constante asociación entre anomalía cromosómica y alteraciones fenotípicas, en estas poblaciones la tasa de cromosomopatías en desbalance es muy superior a la observada en poblaciones de individuos no seleccionados.

Uno de los trabajos más representativos en este terreno es el de Singh (1977), en el que se estudió la tasa de alteraciones cromosómicas en una población compuesta por 451 individuos que presentaban malformaciones y/o retraso mental, constatando que el 28,8% de estos pacientes presentaban algún tipo de cromosomopatía. Una cifra similar de alteraciones cromosómicas hallaron Verma y Dosik (1980), en un estudio realizado sobre 357 pacientes malformados, en los que el cuadro clínico sugería que pudieran ser portadores de algún desbalance cromosómico. Estos autores *encontraron que el 27,2% de estos pacientes presentaba una anomalía cromosómica*. La alteración más frecuente fue la trisomía 21, seguida de la monosomía X y el síndrome de Klinefelter. Paradójicamente los autores no observaron ninguna alteración cromosómica en el grupo de pacientes referidos por retraso mental, contrariamente a lo que se había sugerido en estudios anteriores (Sutherland y cols., 1976; Tharapel y Summit, 1977).

Benítez y cols., en 1980, presentaron los resultados del análisis citogenético de 35 recién nacidos vivos con malformaciones congénitas patentes durante la primera semana de vida y en los que se sospechaba una cromosomopatía (grupo A), en comparación con los hallazgos en 100 niños de hasta 12 años con malformaciones y/o

retraso psicomotor (grupo B) y con un tercer grupo de pacientes constituido por 1.000 individuos hospitalizados por presentar diversas anomalías y en los que no se estableció ningún límite de edad (grupo C). En el grupo A la tasa de cromosomopatías fue del 44% (17,6% excluyendo el síndrome de Down), mientras que en los grupos B y C esta misma tasa fue del 22% y del 15%, respectivamente. En los tres grupos la alteración más frecuente fue la trisomía 21 con porcentajes de 26% en el grupo A, 14% en el B y 6,8% en el C. El resto de las alteraciones era muy heterogéneo en todos los grupos. Así, en el grupo A las siguientes cromosomopatías en orden de frecuencia eran las trisomías 18 y 13, en el segundo grupo dominaban las alteraciones de los cromosomas sexuales, y en el tercer grupo las cromosomopatías más frecuentes después del síndrome de Down fueron las estructurales balanceadas.

Los datos obtenidos por Benítez y cols. (1980) demuestran que en las poblaciones de individuos con defectos físicos o psíquicos, la incidencia de anomalías cromosómicas va a estar en función de una serie de características de la población seleccionada, como pueden ser la edad de los pacientes, el tipo de defectos que presentan, etc. Evidentemente las cromosomopatías más severas se asociarán con los defectos más graves o con cuadros polimalformativos, y podrán ser detectadas si los estudios se programan en las fases iniciales de la vida postnatal, antes de que los pacientes fallezcan a causa de las malformaciones. En cambio, si un determinado estudio se lleva a cabo en instituciones destinadas al tratamiento de individuos con retrasos psíquicos de diversa índole, será común encontrar alteraciones como *la fragilidad del X* o pequeñas deleciones o duplicaciones. Las diferencias en los criterios de selección de la muestra pueden ser las responsables de las grandes divergencias observadas en las cifras de incidencia globales o de algunas anomalías concretas. Por ejemplo Tharapel y Summitt (1977) hallaron una incidencia de cromosomopatías del 2,5% en niños con retraso mental y anomalías congénitas, mientras que Gripenberg y cols., (1980), encontraron que esta incidencia era del 32,8% en individuos con retraso

mental, reclusos en instituciones especializadas para este tipo de pacientes. Se ha calculado que la incidencia media de cromosomopatías en poblaciones de deficientes mentales probablemente se sitúa en torno al 11% (Coco y Penchaszadeh, 1982; Fryns y cols., 1984), y en poblaciones seleccionadas de niños con defectos congénitos, la incidencia media está alrededor del 12% (Bochkov y cols., 1974; van Regemorter y cols., 1984; Farhud y cols., 1986; Stoll y cols., 1986).

CUADRO 8

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN RECIEN NACIDOS MALFORMADOS

- 1.- La frecuencia de anomalías es muy superior a la hallada en recién nacidos vivos no seleccionados.
- 2.- La frecuencia y el tipo de anomalías varía en función de la edad de los pacientes, del tipo de defectos, etc.
- 3.- Los defectos congénitos y el retraso mental guardan una estrecha relación con las cromosomopatías.

En un trabajo realizado en Brasil por Borovik y cols. (1989) sobre una población de *recién nacidos malformados y seleccionados por sospecha de cromosomopatía (con la excepción de la sospecha de trisomía 21)*, o por presentar un cuadro polimalformativo de causa desconocida, la incidencia de alteraciones cromosómicas fue del 28,4%. En orden de frecuencia las alteraciones más comunes (el síndrome de Down, como se ha indicado, fue excluido del estudio) fueron la trisomía 18, las

alteraciones estructurales desbalanceadas, la trisomía 13 y la monosomía X, estas dos últimas con un mismo número de casos.

Los resultados de los estudios citogenéticos en individuos con defectos congénitos y/o retraso mental se resumen en el Cuadro 8.

5.- CAUSAS, ORIGEN Y FACTORES DE RIESGO DE LAS TRISOMIAS AUTOSOMICAS.

5.1.- Mecanismos causales de las trisomías autosómicas.

Las diversas alteraciones cromosómicas observadas en la especie humana parecen tener orígenes y mecanismos de producción distintos (Jacobs, 1980; Warburton, 1985; Hassold, 1985; Risch y cols., 1986). Por ello, es lógico pensar que cada distinto origen y cada mecanismo productor de alteraciones, pueda estar relacionado con diferentes factores. En niños nacidos vivos los mecanismos y factores asociados que más han sido estudiados son los supuestamente involucrados en la aparición de trisomías autosómicas, muy especialmente en la trisomía 21, y en las aneuploidías de los cromosomas sexuales, ya que tales alteraciones son las más frecuentes en esta población. Por el contrario, los mecanismos y factores asociados con otro tipo de alteraciones, como podrían ser las estructurales y las poliploidías, han sido en la mayoría de las ocasiones estudiados en abortos espontáneos y en trabajos prenatales.

En referencia a las trisomías autosómicas, la práctica totalidad de los trabajos orientados a esclarecer los mecanismos implicados en su aparición y los factores, que de una u otra forma, favorecen su producción, se fundamentan en el análisis de pacientes afectados por el síndrome de Down, ya que es la trisomía autosómica más frecuente en nacidos vivos lo que confiere una mayor facilidad para conseguir un número adecuado de pacientes. Los trabajos específicos con las trisomías 13 y 18 son excepcionales, y los escasos datos que se conocen sobre el origen y las causas de estas alteraciones, suelen provenir de referencias al margen en estudios de pacientes con síndrome Down, o de trabajos más amplios en los que se intenta abarcar la práctica totalidad de las alteraciones cromosómicas. Por todo ello, la mayor

parte de la información que vamos a comentar a continuación procede de trabajos con poblaciones de pacientes con síndrome de Down.

Distintas observaciones hacen pensar que los mecanismos inductores de las trisomías no tienen por qué ser específicos para cada cromosoma (Kline y Stein, 1985). Esto viene apoyado por la evidencia de que diversas trisomías, como la 13, 18, 20, 21 y 22, muestran una asociación similar con la edad materna, y también por la constatación hecha en mujeres jóvenes que han tenido un niño con trisomía 21, en las que parece existir un riesgo mayor para trisomías, en general, en sus concepciones subsecuentes (Stene y cols., 1984; Warburton, 1985). Por tanto, a falta de investigaciones más específicas, gran parte de la información proveniente de estudios sobre el síndrome de Down probablemente pueda ser aplicable a las trisomías 13 y 18.

Hoy por hoy el mecanismo en el que se piensa como causante de las trisomías 13 y 18, y en general de todas las alteraciones numéricas que suponen ganancia de algún cromosoma, es la **no disyunción**. Por el contrario, las alteraciones numéricas por defecto son consecuencia del mecanismo denominado *pérdida anafásica* o simplemente pérdida cromosómica.

5.1.1.- No disyunción.

La *no disyunción* es el mecanismo por el cual los cromosomas de un par cualquiera o las cromátides de un único cromosoma, permanecen juntos cuando deberían *segregar* o separarse durante la división celular, siendo transportados al mismo polo celular durante la anafase. El término de no disyunción fue introducido por Bridges (1913), quién observó este fenómeno en el cromosoma sexual de la *Drosophila melanogaster*. Las causas por las que se produce la no disyunción son desconocidas, si bien se ha

sospechado, y en algunos casos comprobado, que existen una serie de factores relacionados con la aparición de este fenómeno (una relación de estos factores se ofrece en la Tabla 10).

La no disyunción puede ocurrir tanto en la meiosis como en la mitosis, produciendo en ambos casos células hijas aneuploides, una *disómica* y la otra *nulisómica*, si la no disyunción ocurre durante la meiosis. O bien, una *trisómica* y la otra *monosómica* para el cromosoma implicado, si aquella acontece durante una mitosis. La no disyunción puede ocurrir tanto en la primera o en la segunda divisiones meióticas, como en cualquier momento y en cualquier tipo celular en división mitótica. Cuando la no disyunción ocurre durante la meiosis, bien del padre bien de la madre, y una de las células hijas con la disomía o la nulisomía, se une a su gameto complementario con una dotación cromosómica euploide, dará origen a un cigoto anómalo, que podrá ser trisómico o monosómico para el cromosoma afectado por la no disyunción. Si no sucede ningún otro fenómeno anormal, como una pérdida anafásica o una segunda no disyunción, todas las células derivadas de este cigoto anómalo presentaran la misma alteración cromosómica (*trisomía o monosomía homogénea*).

Si la no disyunción es postcigótica, es decir, que tiene lugar en cualquier momento de la cadena continua de divisiones celulares mitóticas, la alteración se presentará en mosaicismo, ya que forzosamente habrá más de una línea celular con diferentes complementos cromosómicos. En los casos de mosacismo, la proporción de las distintas líneas celulares puede variar entre los diversos tejidos corporales, incluso estas proporciones pueden modificarse durante el desarrollo en función del tipo de tejido y de la *ventaja selectiva* de una u otra línea celular. Interesantes discusiones y revisiones sobre el origen y evolución de los mosaicismos han sido hechas por Kohn y cols. (1970), Taysi y cols. (1970), y Werner y cols. (1982). Por otra parte los mosaicismos plantean una seria dificultad en la práctica citogenética, especialmente

en sus aplicaciones prenatales, ya que aunque no puedan ser demostrados, tampoco pueden ser definitivamente descartados. Este tema ha sido ampliamente debatido en los trabajos de Hook (1977), Wenger y cols. (1984) y Claussen y cols. (1984), en los que se ofrecen tablas de la probabilidad de que un mosaico quede sin detectar en función del número de células que vayan a ser analizadas.

Estudios recientes parecen indicar que la no disyunción podría ser la consecuencia de una *alteración temporal de la progresión de la meiosis*, que sería más acentuada a medida que la mujer se aproxima a la menopausia y sus ciclos menstruales muestran irregularidades con mayor frecuencia (Chandley, 1991). Problemas mecánicos en la actividad de algunas estructuras celulares, como el huso acromático o los microtúbulos, o del propio cromosoma como los cinetocoros, podrían ser la causa última de la mala segregación cromosómica (Backer y Allen, 1987). Además, la actividad y buen funcionamiento de estas estructuras, está bajo el control de complejos procesos bioquímicos que podrían alterarse en los momentos de desajuste metabólico y endocrino que vive la mujer a medida que se aproxima su menopausia (Chandley, 1991).

5.2.- Origen de las trisomías autosómicas.

Aún siendo las aneuploidías las alteraciones cromosómicas más frecuentes en la especie humana, se conoce muy poco de sus mecanismos causales. El método que se ha seguido para intentar averiguar el por qué de su aparición, ha sido investigar el origen parental de la alteración. Es decir, intentar averiguar en cual de los dos padres tuvo lugar la mala segregación. Una vez conocido el origen parental, el siguiente paso consiste en investigar que pasó en ese progenitor, cuáles son sus características o que factores influyeron decisivamente en ese individuo, que motivaron la aparición de

un fenómeno de no disyunción. Este proceso habitualmente encuentra dos obstáculos que limitan en gran medida la obtención de información. Por una parte, casi todos los estudios sobre la aneuploidía se realizan en la población de niños nacidos vivos y, por tanto los datos quedan confinados sólo a aquellas aneuploidías que son compatibles con el nacimiento de un niño vivo y que, además, presenten una frecuencia lo suficientemente alta que favorezca el acceso a un número adecuado de casos. Esta es la razón por la cual la gran mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes con trisomía 21. Afortunadamente se afianza la tendencia a extender los estudios al terreno de los abortos espontáneos, lo que permite ampliar los límites de la investigación. Por otra parte, hasta el presente, la capacidad para determinar el origen parental del cromosoma adicional o del ausente, estaba metodológicamente muy limitada. Las técnicas adolecían de la necesaria precisión para poder garantizar los resultados dentro de ciertos márgenes de seguridad en la mayoría de los casos. Lo habitual era que la interpretación del observador jugase un papel demasiado importante en los resultados finales. En los últimos tiempos esta situación está experimentando un giro radical con el advenimiento de las técnicas moleculares que permiten la identificación del origen parental de los cromosomas casi siempre de forma inequívoca.

Hasta la aparición de la tecnología molecular, prácticamente toda la información sobre el origen parental de las trisomías procedía del análisis de los *polimorfismos cromosómicos*. Como es lógico estas investigaciones sólo eran aplicables a casos en los que estaba implicado un cromosoma que presentara tales polimorfismos, como es el caso de los acrocéntricos. Esta metodología fue extensamente usada para averiguar el origen de la trisomía 21 en nacidos vivos. Los polimorfismos o variantes cromosómicas consisten en modificaciones del tamaño, la posición o de las peculiaridades tincionales de las regiones de heterocromatina de los cromosomas

(Schinzel, 1984). Estas variantes son heredables y tienen una baja tasa de mutación, por lo que en principio son buenos marcadores para investigar la procedencia de los cromosomas (Hassold, 1985).

TABLA 9

ORIGEN DE LA NO DISYUNCION EN ABORTOS ESPONTANEOS

Población	Trisomía	Nº de casos estudiados	No disyunción(%)			
			Paterna		Materna	
			M I*	M II**	M I	M II
Nacidos vivos	21	647	13	7	67	13
Abortos espontáneos	3,4,9	21	0	0	100	0
	13	24	7	5	77	11
	14,15	32	7	0	93	0
	16	93	7	3	84	6
	21	37	25	0	67	8
	22	64	5	0	92	3

* M I: meiosis I ** M II: meiosis II

Tomado de Hassold y cols., (1984b)

Un trabajo clásico en el que se compilan todos los hallazgos hasta el año 1982, sobre el origen parental del cromosoma extra en la trisomía 21 mediante el análisis de polimorfismos citogenéticos, es el de Juberg y Mowrey (1983). Los resultados de aquella revisión proporcionaron las siguientes conclusiones:

- A)** En el 79,1% de los casos el cromosoma extra procedía de la madre.
- B)** En los casos maternos la no disyunción ocurría el 77% de las veces, en la

- primera división meiótica y el 23% en la segunda.
- C)** En el 20,9% de los casos el cromosoma extra era de origen paterno.
- D)** En los casos de origen paterno, la no disyunción sucedió el 60% de las veces en la primera división y el 40% en la segunda división meiótica.

En la Tabla 9 se muestran unos resultados obtenidos, un año más tarde por Hassold y cols. (1984b), recogiendo información procedente de estudios de abortos espontáneos, comparados con los procedentes de estudios de nacidos vivos con trisomía 21. Ishikiriya y Niikawa (1984) revisaron los datos referentes al origen del cromosoma extra en recién nacidos con trisomía 13 y dedujeron que una proporción de 14:3 a favor del origen materno. Aunque el número de casos estudiados no es muy grande, los datos de los estudios anteriores concurren con los resultados elaborados por Juberg y Mowrey (1983), en el sentido de que la mayoría de las trisomías autosómicas parecen ser de origen materno, y la mayor parte de las veces la no disyunción ocurrió durante la primera división meiótica.

La aplicación de técnicas moleculares a la determinación del origen parental de las trisomías está aportando una sólida información. El origen del cromosoma extra fue estudiado en 20 casos de trisomía 13 aplicando las técnicas moleculares que analizan los *fragmentos polimórficos de longitud variable* (Hassold y cols., 1987). El 68% de los casos tuvieron su origen en la meiosis I materna, el 16% en la meiosis II materna (origen materno total = 84%), el 12% durante la meiosis I paterna y el restante 4% en la meiosis II paterna.

En el caso de la trisomía 18, Kupke y Müller (1989) utilizando la misma tecnología molecular que en los pacientes anteriores, determinaron el origen parental en 20 casos, de los que el 95% tenía un origen materno y el 5% un origen paterno. En un trabajo de muy reciente aparición (Ya-gang y cols., 1993) se han estudiado con

sondas moleculares 23 familias en las que había habido nacimientos de pacientes con trisomía 18. En el 77% de los casos el origen fue materno y en el 23% restante, el cromosoma extra procedía del padre.

CUADRO 9

RESUMEN DE LAS CAUSAS DE LAS TRISOMIAS AUTOSOMICAS

- 1.- La no disyunción (ND) es probablemente el único mecanismo causal de las trisomías autosómicas.
- 2.- La ND puede ocurrir en meiosis (I o II) o en mitosis, en cualquier momento y en cualquier tipo celular.
- 3.- La producción de la ND puede estar en relación con problemas mecánicos de ciertas estructuras celulares que están bajo control de complejos procesos bioquímicos que podrían alterarse ante ciertos desajustes metabólicos o endocrinológicos.

Con respecto a la trisomía 21, Galt y cols. (1989) recogieron los datos publicados de un total de 43 pacientes con síndrome de Down a los que fueron aplicados los métodos de análisis de los fragmentos polimórficos de longitud variable, resultando que en el 83% de los casos el cromosoma extra era de procedencia materna y en el 17% de origen paterno. Al igual que en el estudio de Kupke y Müller (1989), en este trabajo no se ofrecieron unas claras conclusiones respecto al porcentaje de errores ocurridos en cada división meiótica. Unos resultados preliminares sobre 50 casos con síndrome de Down, estudiados con sondas moleculares, fueron presentados por Hassold en el Simposium Internacional sobre Trisomía 21, que se celebró en Roma durante el mes de Mayo de 1989. Estos

resultados indicaban que en el 96% de los casos la procedencia del cromosoma extra era materna, y sólo en el 4% de los ellos el origen era paterno.

Estos datos sorprendentes del estudio de Hassold (1989) no han sido ratificados por nuevos estudios. De ser ciertos estos porcentajes, el conocimiento del tributo mayoritariamente materno en el síndrome de Down obliga a un replanteamiento de la investigación sobre el origen, las causas y, especialmente, sobre los posibles factores asociados, de la trisomía 21.

CUADRO 10

RESUMEN DEL ORIGEN PARENTAL DE LAS TRISOMIAS AUTOSOMICAS

1.- En la trisomía 21 los estudios de polimorfismos citogenéticos detectaron una procedencia materna en casi el 80% de los casos.

2.- Las técnicas moleculares parecen indicar que la procedencia materna puede ser aún mayor:

Trisomía 21, procedencia materna = 96%

Trisomía 13, procedencia materna = 84%

Trisomía 18, procedencia materna = 77- 95%

3.- En las investigaciones sobre el origen de las aneuploidías es imprescindible la investigación en abortos.

Por el momento y respecto a las trisomías 13 y 18, aunque los datos derivados de las investigaciones moleculares aún están basados en el análisis de muy pocos casos, todo indica que la contribución materna en estas trisomías, es también mayoritaria (Hassold y cols., 1987; Kupke y Müller, 1989; Chandley, 1991; Ya-gang y cols., 1993).

Los resúmenes sobre las causas y el origen parental de las trisomías autosómicas pueden observarse en los Cuadros 9 y 10.

5.3.- Factores relacionados con la aparición de las trisomías autosómicas.

Como posibles factores asociados con la producción de fenómenos de no disyunción se han invocado tanto factores genéticos como factores ambientales. Una gran parte de estos factores no dejan de tener una relación hipotética con las trisomías. En cambio, la asociación de las trisomías autosómicas con otros agentes, como la edad materna avanzada, ha sido repetidamente demostrada, como veremos a continuación.

Además de los genéticos y ambientales, hay un tercer tipo de factores o variables que no pueden ser encuadrados en ninguno de esos dos grupos, ya que se trata de características individuales y no conocemos que clase de agentes se están expresando tras estas asociaciones. La edad materna avanzada entra plenamente en este tercer grupo de factores vinculados con la aparición de la no disyunción.

En opinión de Warburton (1987), con la excepción de la edad materna, en la actualidad es posible afirmar que no se ha demostrado la existencia de otros agentes, genéticos o ambientales, capaces de modificar las tasas de las anomalías cromosómicas en los humanos. A pesar de esta aseveración, existen ciertas sugerencias muy atractivas, pero que requieren ser estudiadas en grandes series de individuos con control metodológico estricto y una adecuada tecnología.

En la Tabla 10 se muestran los factores que más reiteradamente han sido relacionados con la aparición de la no disyunción, y cuyos aspectos más interesantes se comentan seguidamente.

TABLA 10

FACTORES RELACIONADOS CON LA NO DISYUNCION

1.- FACTORES GENETICOS

A NIVEL GENICO:

Gen de la no disyunción
Consanguinidad
Genotipo de alfa-1-antitripsina
Portadores de determinados antígenos HLA
Anticuerpos antitiroideos

A NIVEL CROMOSOMICO:

Separación prematura de los centrómeros
Reducción en el número de quiasmas
Mosaicismos parentales crípticos
Polimorfismos de los cromosomas acrocéntricos
Asociaciones satelitares
Polimorfismos de otros cromosomas
Reordenamientos parentales en balance
Aneuploidías en cultivos de células parentales

2.- FACTORES AMBIENTALES

ASOCIACIONES POSITIVAS:

Enfermedades maternas
Baja frecuencia coital
Fluoridación del agua
Aumento del pH genital
Aumento de andrógenos
Anovulatorios orales
Inductores de la ovulación (Clomifeno)
Espermicidas
Radiación ionizante
Cafeína

ASOCIACIONES NEGATIVAS:

Tabaco

3.- VARIABLES Y CARACTERISTICAS INDIVIDUALES

Edad materna
Edad paterna
Número de gestaciones de la madre

5.3.1.- Factores genéticos.

La constatación de la existencia de cierto componente genético vinculado con la no disyunción, puede hallarse en la observación de familias en las que se han presentado casos de aneuploidías de cromosomas distintos, por ejemplo trisomía 18 y trisomía 21, o trisomía 21 y aneuploidías de los cromosomas sexuales. Estas acumulaciones de casos de no disyunción, de alguna manera, reflejan una mayor alteración de la meiosis en estas familias, que en aquellas en las que se produce un único fenómeno de no disyunción (Therman, 1986).

Un ejemplo de esta tendencia familiar a la no disyunción es la aportada por Hecht (1987). Este autor estudió una serie de familias con hijos con trisomías 13 ó 18. Tres de los niños con trisomía 18 tuvieron hermanos con trisomías 21, siendo esta observación muy superior a lo que sería esperable por azar. El autor denominó a este fenómeno con el término de *heteroaneuploidías* y sugirió que su aparición debe de estar relacionada con diferentes mecanismos con una base genética fuerte.

También apoyan la supuesta existencia de factores genéticos favorecedores de la aparición de no disyunción, las observaciones de *recurrencia en seguimientos de parejas jóvenes* que tuvieron un niño nacido vivo o un aborto espontáneo con una trisomía autosómica. La información a este respecto fue recopilada y revisada por Warburton (1985). Esquemáticamente, las conclusiones a las que llega esta autora son, que las madres que tienen un hijo con trisomía 21 a una edad relativamente joven (siempre por debajo de los 30 años), tienen un riesgo significativamente mayor (hasta diez veces el de la población general) de volver a tener un hijo trisómico, especialmente si este embarazo posterior también ocurre antes de los 30 años. Aunque estos datos están referidos específicamente a la trisomía 21, probablemente pueden aplicarse también a otros tipos de trisomías. En cambio, cuando el hijo

afectado por la trisomía nace de una madre con edad igual o superior a los 30 años, no parece haber un incremento del riesgo en los siguientes embarazos, más allá del propiamente derivado de su edad. Estos resultados sugieren que pueden producirse trisomías cuya causa es independiente de la edad materna. Además, esta información viene apoyada por idénticas investigaciones llevadas a cabo en abortos espontáneos, que aportan unos resultados compatibles con las anteriores conclusiones, y que obligatoriamente plantean la recomendación de realizar diagnóstico prenatal en las futuras gestaciones de todas aquellas mujeres que han tenido un aborto trisómico en una edad inferior a los 30 años (Warburton, 1985).

Los supuestos factores genéticos, que de alguna forma incrementan el riesgo de descendencia trisómica, podrían ser factores heredados como una característica permanente del genotipo parental. Algunos de los hechos o circunstancias que han sido sugeridos como posibles factores genéticos favorecedores de la no disyunción, han sido *a nivel cromosómico, retraso en la separación de los centrómeros, mosaicismos parentales crípticos, reducción del número de quiasmas, polimorfismos citogenéticos en los cromosomas acrocéntricos, asociaciones satelitares, polimorfismos en otros cromosomas, reordenamientos parentales en balance, e incremento del número de células aneuploides en cultivos parentales de linfocitos.* Otros factores de riesgo, a nivel génico, que se han sugerido en relación con el fenómeno de la no disyunción, han sido *la consanguinidad, genes de la no disyunción, el hecho de que ambos miembros de la pareja compartan determinados antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, la presencia de anticuerpos antitiroideos, y algunas variantes del genotipo alfa-1-antitripsina.*

La presencia en células germinales de **mosaicmos crípticos**, fue planteada preliminarmente en investigaciones de dermatoglifos realizadas a los padres de pacientes con síndrome de Down (Aymé y cols., 1979a). Posteriormente en el

estudio llevado a cabo en Dinamarca por Aagesen y cols. (1984), advirtieron un incremento de la edad en las abuelas durante la gestación de las madres de pacientes con síndrome de Down. Este hallazgo sugirió a los autores que un supuesto mosaicismo gonadal se pudo haber producido en estas madres que después dieron a luz un niño con síndrome de Down, como consecuencia de la avanzada edad de las abuelas. Esta posibilidad puede considerarse en aquellos casos en los que se producen aneuploidías repetidas del mismo cromosoma. Sin embargo, las observaciones de Hecht (1987) hechas en familias en las que parecía existir una *tendencia universal a la no disyunción*, ésto es, que puede involucrar a cualquier cromosoma y no siempre al mismo, no parecen apoyar esta hipótesis. De cualquier forma, la confirmación de la hipotética existencia de mosaicismos gonadales en los padres de pacientes con aneuploidías, es en la actualidad técnicamente difícil de comprobar (Brandriff y cols., 1988).

Otra hipótesis barajada en relación con la no disyunción, afectando concretamente al cromosoma 21, ha sido la alteración en la sinapsis cromosómica y la consecuente **ausencia o disminución de la formación de los quiasmas**, dependiente o no de la edad materna (Polani, 1981; Antonarakis y cols., 1985). Para la normal progresión de la disyunción cromosómica es un proceso indispensable el emparejamiento cromosómico, que conlleva quiasmas y la subsiguiente recombinación. El mantenimiento del *emparejamiento entre homólogos* durante la profase meiótica, se supone que está favorecido por la formación de quiasmas, en ausencia de los cuales es esperable que aparezcan malas segregaciones y no disyunción (Hamers y cols., 1990).

Recientes estudios moleculares con sondas de restricción de longitud variable han demostrado que en aquellos padres en los que se originó la no disyunción, se había producido recombinación durante la meiosis en el cromosoma extra y que por tanto no

se cumplía la hipótesis de la reducción de la formación de quiasmas (Hamers y cols., 1990).

Hassold y cols. (1987), en un estudio citogenético y molecular de 33 casos de trisomía 13 libre, detectaron recombinación en la mayoría de los casos informativos. Su conclusión fue que el fallo en el emparejamiento, no debe ser el único mecanismo responsable de la no disyunción en el hombre, aunque es posible admitir que efectivamente una pequeña proporción de casos sí podría ser consecuencia de una alteración en la sinapsis y por consiguiente de una disminución de los niveles de recombinación.

La **división prematura del centroméro** parece ser un fenómeno inductor de aneuploidías de los cromosomas sexuales, especialmente del X (Fitzgerald, 1987). Su ocurrencia puede estar relacionada con la edad del paciente examinado, de tal manera, que parece ser muy común en mujeres por encima de los 60 años. Además de como inductor de gonosomopatías numéricas, también se ha descrito en pacientes con *síndrome de Roberts* (Tomkins y cols., 1979), *enfermedad de Alzheimer* (Moorhead y Heyman, 1983) y con *leucemia mieloide crónica* (Vig, 1984). Su presunto papel en la producción de aneuploidías de los autosomas está fundado en la observación de este fenómeno en cultivos de sangre de una madre que tuvo tres hijos con síndrome de Down (Fitzgerald y cols., 1986). En cambio, un estudio dirigido específicamente a la búsqueda de este fenómeno en cultivos de linfocitos de padres de pacientes con trisomías 13, 18 y 21, no encontró una mayor frecuencia de separaciones prematuras del centrómero que en un grupo de controles (Méhes, 1978). Toda la información sobre el fenómeno de la separación prematura del centrómero y sus posibles implicaciones en la ocurrencia de no disyunción, ha sido compilada y revisada por Fitzgerald (1987), con resultados que no pueden ser considerados concluyentes.

Los estudios iniciales sobre diferentes **polimorfismos citogenéticos de los cromosomas acrocéntricos** y su supuesta función promotora de fenómenos de no disyunción, adolecen en general de ciertos inconvenientes técnicos, de muestras escasas y, fundamentalmente, de interpretaciones erróneas. Estos primeros trabajos, realizados principalmente durante la década de los 70, fueron revisados por Miller (1981). En los años 80 la mejora de las técnicas y la expansión de los estudios citogenéticos, han mostrado que muchos de los resultados apuntados en los trabajos primitivos eran inconsistentes. Estudios más recientes en esta línea, apoyados en unas técnicas más depuradas, han sugerido una posible asociación entre la presencia de *regiones NOR extras*, por ejemplo en cromosomas marcadores, y descendencia con anomalías cromosómicas (Pérez-Castillo y cols., 1986). También se ha comunicado una posible asociación entre los portadores de *doble NOR* y la ocurrencia de síndrome de Down en su descendencia (Jackson-Cook y cols., 1985). La variante doble NOR se detecta en la población general con una frecuencia que varía según los estudios entre el 2% (Jackson-Cook y cols., 1985) y el 16% (Spinner y cols., 1986). Estas discrepancias podrían ser atribuidas a la aplicación de diversas técnicas de bandeo y tinción y a las diferencias en la interpretación de las variantes cromosómicas por parte del observador. El trabajo de Jackson-Cook y cols. (1985) mostró cierta consistencia en lo que respecta al origen del cromosoma extra, ya que este procedía en casi todas las ocasiones de aquel progenitor portador de la variante cromosómica rara. Según los postulados de estos autores, todos los cromosomas acrocéntricos que contienen regiones organizadoras del nucleolo (NOR) interaccionan entre sí, y cuando existe una de estas regiones dobles, aumenta la tendencia a la no disyunción. Supuestamente esta tendencia a la no disyunción no tendría por qué ser específica para el cromosoma 21, y consecuentemente, sería esperable que las parejas en la que uno de los miembros es portador de una doble NOR, tuvieran descendencia, o sus gestaciones acabaran en abortos, con distintas trisomías de cromosomas acrocéntricos. Sin embargo, dichos autores sólo

encontraron en su serie trisomías 21, y no observaron una mayor frecuencia de abortos en estas parejas. En principio estos hallazgos hacen pensar que los polimorfismos citogenéticos de los cromosomas acrocéntricos no se pueden relacionar con facilidad con la aparición de trisomías y que son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis.

En esta misma línea, publicaciones más recientes (Jones y cols., 1988) insisten nuevamente en un posible papel de la variante doble NOR en la patogenia de las aneuploidías, en concreto de la monosomía X, si bien en este trabajo no se efectuaron las oportunas investigaciones sobre el origen parental de la no disyunción, ya que en el caso de que la hipótesis fuese correcta, debería coincidir con el portador de la variante doble NOR.

En diversos estudios se ha sugerido que las **asociaciones satelitares** entre cromosomas acrocéntricos, y en concreto aquellas que involucran a los cromosomas 21, son observadas con mayor frecuencia en los padres de pacientes con síndrome de Down, que en las poblaciones control (Hansson y Mikkelsen, 1978; Mattei y cols., 1981), sugiriendo para éstas un posible rol causal en los fenómenos de no disyunción. Sin embargo, como apuntaron Jacobs y Mayer (1981), los estudios en abortos, en los que aparecen todas las trisomías, excepto la del cromosoma 1, hacen pensar que los cromosomas acrocéntricos no tienen por qué tener un mecanismo de no disyunción "especial" y exclusivo de ellos, por el hecho de poseer satélites. Con mayor probabilidad, el mecanismo o los mecanismos que promueven la no disyunción, son comunes para todos los cromosomas y no varían en función de la morfología de cada cromosoma.

Los **polimorfismos citogenéticos en otros cromosomas** distintos de los acrocéntricos, también fueron relacionados con un incremento del riesgo para

descendencia trisómica, o con una mayor tendencia a abortar espontáneamente las gestaciones. En concreto las variaciones en el tamaño de las regiones heterocromáticas de los brazos largos de los cromosomas 9 e Y, han sido las más estudiadas a este respecto (Ford y cols., 1982; Verp y cols., 1983). El mecanismo propuesto por el cual las variaciones en estas regiones favorecían la tendencia a la aneuploidía, era el de la modificación de las relaciones de *emparejamiento cromosómico* durante la división celular. Estudios mejor controlados han mostrado la debilidad de esta asociación (Blumberg y cols., 1982; Staessen y cols., 1983).

Un mecanismo similar, la alteración del emparejamiento cromosómico que obliga a adoptar configuraciones inusuales que interfieren con la normal segregación meiótica, ha sido argumentado para sostener la hipótesis de que los individuos **portadores de reordenamientos cromosómicos en balance** tiene una mayor probabilidad de tener descendencia con aneuploidías que los individuos que no son portadores de tales reordenamientos (Grell, 1985). En la actualidad esta sugerencia no parece confirmarse con la información proveniente de los estudios prenatales. Diversas investigaciones durante las gestaciones de parejas en las que alguno de los miembros era portador de un reordenamiento cromosómico en balance, parecen indicar que, en el caso de existir un efecto intercromosómico que propicie la aparición de alteraciones numéricas, este efecto probablemente es débil (Daniel y cols., 1989).

Otra cuestión que ha recibido cierta atención como posible indicador de un incremento del riesgo para aneuploidías, es la observación de un aumento de la incidencia de **aneuploidías en cultivos celulares de padres con hijos trisómicos** (Ford, 1984). Esta observación se ha hecho en cultivos de linfocitos de sangre periférica, y en la mayoría de los casos las aneuploidías observadas afectaban al cromosoma X. Aunque esta circunstancia puede ser interpretada como un mosaicismo real, también cabría la posibilidad de que este fenómeno fuera similar al observado en mujeres de

cierta edad, en quienes las aneuploidías del X probablemente guardan cierta relación con determinados cambios hormonales (Galloway y Buckton, 1978).

Para contrastar esta interesante hipótesis serían necesarios más estudios controlados. Como sucede con otras sugerencias sobre los factores genéticos supuestamente relacionados con el fenómeno de la no disyunción, su comprobación requiere el planteamiento de estudios bien programados en los que, entre otras cuestiones, sería necesario analizar los posibles abortos. Antes de admitir la existencia de factores genéticos asociados a la no disyunción, hemos de pensar que su efecto muy probablemente debe ser amplio y afectar, por tanto, a todos los cromosomas, y no sólo a uno, o unos pocos elementos del total de la dotación humana. Ya que la mayoría de las trisomías no son compatibles con la vida, y muchas de ellas tampoco lo son con los primeros estadios del desarrollo humano, como ya vimos en los estudios citogenéticos en abortos, se requiere una metodología muy depurada para la detección de estos casos precoces de trisomías, si se pretende constatar la existencia de los supuestos factores genéticos.

A nivel génico, **el gen de la no disyunción y la consanguinidad** han sido otros factores invocados en relación con la no disyunción. Alfi y cols. (1980), observaron una mayor frecuencia de parejas consanguíneas entre pacientes con síndrome de Down, y postularon la existencia de un gen que pudiera influir en el cigoto promoviendo fenómenos de no disyunción mitótica, seguido de la pérdida de la línea celular monosómica y la formación de embriones con trisomía homogénea o mosaicismos. Esta conclusión estaba basada en el seguimiento de sólo 20 casos, en los que además, pudo haberse producido algún error en la selección de la muestra. En cualquier caso, aquellos resultados de Alfi y cols. (1980), no fueron ratificados en estudios posteriores como los realizados por Devoto y cols. (1985), con 242 casos, Hamamy y cols. (1990), con 82 pacientes, Basaran y cols. (1992), con una muestra de

1.598 casos, ni, más recientemente por Cereijo y Martínez-Frías (1993), que estudiaron 1.297 pacientes con síndrome de Down. Además de estos trabajos opuestos a la hipótesis de Alfi y cols. (1980), es un hecho conocido que la mayoría de las trisomías 21 libres tienen su origen en la primera división meiótica de los gametos (Hassold, 1985), lo que implica que en caso de existir el supuesto gen controlador o favorecedor de la no disyunción, su contribución a la producción de trisomías sería enormemente pequeña.

Mottironi y cols. (1983) observaron que las parejas que habían tenido un hijo con trisomía 21 compartían ciertos tipos de **antígenos HLA** con una frecuencia significativamente mayor que en el grupo de controles. Ningún antígeno concreto fue encontrado más a menudo en los casos que en los controles. Aymé y cols. (1984), en cambio, no detectaron una mayor comunidad de antígenos HLA entre sus casos. El hecho de compartir determinados antígenos también ha sido observado en parejas con abortos de repetición (Beer y cols., 1981), y se ha sugerido un posible mecanismo basado en el *bloqueo del sistema inmunológico materno* que, consecuentemente, provoca el *rechazo fetal*. A pesar de ello, este rechazo fetal no tiene una clara vía de relación con la producción de un embrión aneuploide. Además, también aquí hay que volver a insistir en que la mayor parte de las no disyunciones tienen lugar durante la meiosis I. Esto es, en un momento anterior a la relación con la dotación cromosómica paterna. En caso de existir algún tipo de relación con el hecho de compartir un mayor o menor número de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, es más probable que ésta sí tenga relación con la supervivencia del feto trisómico, por un posible rechazo, y no con la producción de la no disyunción.

Un hecho observado al menos en dos estudios, y al que aún no se ha podido dar una explicación válida, fue el hallazgo de Fialkow (1969) en las madres de hijos con síndrome de Down, en las que detectó una mayor incidencia de **anticuerpos**

antitiroideos que en las madres de los controles. Flannery y cols. (1984), encontraron en sus casos, además, una concordancia de este hecho con el origen del cromosoma extra: el cromosoma 21 extra siempre procedía del padre que tenía un título elevado de anticuerpos antitiroideos, lo que confirmaba que los títulos elevados de estos anticuerpos parecían aumentar el riesgo para síndrome de Down, tanto si era el padre el portador de la titulación alta, como si lo era la madre.

Recientemente Torfs y cols. (1990), en un estudio con 112 padres de niños con diversas trisomías (106 eran madres de pacientes con síndrome de Down) no encontraron relación alguna entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y descendencia trisómica.

Otra observación, que no ha sido ni rechazada ni confirmada posteriormente, es la realizada por Breg y cols. (1981) y que consistía en una asociación positiva entre el síndrome de Down, y aneuploidías de los cromosomas sexuales, con la presencia de determinados alelos del locus de la α_1 -antitripsina.

5.3.2.- Factores ambientales.

Para la investigación de los posibles factores ambientales relacionados con la aneuploidía, es primordial poder disponer de la información procedente de estudios en abortos espontáneos. Las razones para ello son fundamentalmente dos, como señalan Kline y Stein (1985). La primera es que los nacidos vivos con aneuploidías son los supervivientes de una gran cohorte de concepciones aneuploides. Si se estudian nada más que los recién nacidos, es posible que se obtengan asociaciones con factores que influyen en la supervivencia intrauterina, y que estas asociaciones puedan confundir las que pudieran surgir con los factores verdaderamente

relacionados con la aparición de la aneuploidía. En segundo término, ya que las aneuploidías son más frecuentes en abortos, el estudio de éstos conllevaría un mayor acúmulo de datos y consecuentemente, un aumento del poder estadístico para la detección de factores asociados.

Los posibles factores ambientales que a lo largo de los años se han sugerido en relación con la aparición de no disyunción o de aneuploidías, han sido innumerables. Muchas de estas asociaciones se han mostrado inconsistentes en trabajos posteriores, o han sido comunicaciones basadas en estudios con escasa muestra o con metodología dudosa. Estos estudios que no cumplen los mínimos criterios de coherencia serán omitidos del presente trabajo. Por consiguiente, se comentarán sólo aquellos factores que se incluyeron en la Tabla 10.

En primer lugar, conviene aclarar que la mayoría de los estudios sobre la frecuencia de aneuploidías en distintas edades maternas, tanto en recién nacidos vivos como en abortos espontáneos, muestran unos resultados muy similares (Kline y Stein, 1985). Algunas divergencias observadas en esos trabajos pueden ser debidas a la elección de distintos momento para la realización del estudio (este momento tiene una importancia particular en los estudios con abortos, dada la alta tasa de inviabilidad o de mortalidad intrauterina de las cromosomopatías), o a otras cuestiones metodológicas. Por lo tanto se debe aceptar que es improbable que existan diferencias importantes entre países, razas, dietas o factores climatológicos, en lo que respecta a la frecuencia de aneuploidías (Kline y Stein, 1985). Pero también es cierto que la mayoría de estos estudios estaban realizados sobre poblaciones urbanas. En los grandes núcleos de población es común que ciertas costumbres, que supuestamente podrían relacionarse con la producción de aneuploidías, como los hábitos de consumo de tabaco, alcohol, contraceptivos, etc, estén muy extendidas y por tanto, influyendo uniforme y sutilmente en los resultados.

Un factor externo que ha sido sistemáticamente relacionado con la aparición de alteraciones cromosómicas en la descendencia, es la exposición materna a **radiaciones ionizantes**. Kline y Stein (1985), recopilaron los resultados de los 14 estudios más extensos llevados a cabo sobre este tema. En opinión de estos autores, la comparación entre los estudios sobre radiación es compleja ya que la definición y el método para medir o valorar la exposición varían notoriamente. De cualquier manera, estos trabajos no aportan una clara evidencia de la asociación positiva entre radiación y aneuploidías. Por otra parte, se ha argumentado que la ausencia de un efecto, al menos detectable, en las poblaciones de Hiroshima y Nagasaki, dónde la exposición fue muy elevada, descarta cualquier hipótesis de una asociación positiva entre la radiación y las aneuploidías (Wald y cols., 1970).

El uso de **espermicidas** vaginales ha sido también asociado con la producción de embriones con alteraciones cromosómicas. Jick y cols. (1981), relacionaron su uso antes de la concepción con la trisomía 21. Estudios posteriores no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el uso de espermicidas y aneuploidías (Shapiro y cols., 1982; Cordero y Layde, 1983), pero tampoco descartaron taxativamente tal asociación. En cambio, Harlap y cols. (1985), sobre una muestra de 1.569 mujeres que usaron espermicidas en torno al momento de la concepción, no observaron ningún caso con síndrome de Down.

Los **contraceptivos orales** han sido estudiados en relación con la aparición de diversas alteraciones cromosómicas. Su utilización ha sido asociada con triploidías en poblaciones de abortos espontáneos (Butcher y Page, 1981), y con trisomía 21 en nacidos vivos (Harlap y Baras, 1984; Salvador y Martínez-Frías, 1989). En cambio, otros estudios llevados a cabo en ambas poblaciones, no han mostrado relación ni

con-triploidías ni con trisomía alguna (Alberman y cols., 1976; Janerich y cols., 1976; Ericson y cols., 1983).

La asociación entre anticonceptivos orales y anomalías cromosómicas, de existir, podría explicarse por una alteración en la *sincronización entre la ovulación y la fertilización*. La alteración en la fertilización podría aparecer no sólo por la modificación en el tiempo de la ovulación, sino también porque los anticonceptivos interfirieran la motilidad, transporte y/o capacitación del espermatozoide. Alternativamente, Read (1982) propuso que el uso de anticonceptivos conlleva un incremento de la actividad androgénica y, consecuentemente, un aumento del *cociente andrógenos/estrógenos*, que en su opinión, podría ser el factor favorecedor de la aparición de las alteraciones cromosómicas. Salvador y Martínez-Frías (1989) encontraron en un estudio epidemiológico controlando y estratificando por edad materna, unos resultados concordantes con la hipótesis propuesta por Read (1982).

En 1968, German propuso que la aparición de trisomía 21 podría estar en relación con un deterioro de la fertilización, por envejecimiento postovulatorio del óvulo, propiciado por **intervalos largos entre coitos**. Para apoyar esta hipótesis, German mostró, tras un estudio no controlado, que las mujeres mayores con matrimonios recientes, en los que supuestamente existía una frecuencia coital normal, tenían menos hijos con síndrome de Down que las mujeres jóvenes que llevaban muchos años con la misma pareja y en los que la frecuencia coital había disminuído. Jongbloet y cols. (1978), en una investigación en la que no controlaron la edad de las madres, propusieron que las diferencias en los hábitos sexuales y en concreto en la frecuencia coital, podrían también explicar por qué las mujeres católicas tenían más hijos con síndrome de Down que las no católicas.

Martin-DeLeon y Williams (1987), revisaron el tema de la frecuencia coital y su posible relación con el síndrome de Down. Según estos autores, no existen evidencias que garanticen que el mecanismo responsable de esta relación sea el deterioro de la fertilización. Para ellos la mejor explicación es la hipótesis del *envejecimiento del esperma* almacenado en los conductos genitales masculinos durante los periodos de abstinencia. Este envejecimiento del esperma explicaría, en opinión de estos autores, el 20% de los casos de trisomía 21, es decir, todos los casos de trisomía 21 de origen paterno de acuerdo con el estudio de Juberg y Mowrey (1983).

Tanto la hipótesis de German, como la de Martin-DeLeon y Williams, y el trabajo de Jongbloet, han sido criticados por sus errores metodológicos (James, 1988).

Entre las **enfermedades maternas** que hoy se acepta que pudieran estar relacionadas con la aparición de alteraciones cromosómicas, las más estudiadas han sido las infecciones víricas. Collman y Stoller (1963a, b) y Stoller y Collman (1965) relacionaron la trisomía 21 con infecciones por virus con periodos largos de incubación, en concreto con el virus de la *hepatitis*, que de alguna manera no probada, supuestamente afecta a los óvulos de las mujeres añosas, antes o durante el momento de la concepción. En 1966 Nichols propuso que cualquier infección vírica podría ser un factor de riesgo para el síndrome de Down. En ese mismo año, Allison y Paton comunicaron una posible asociación entre diversas cepas de *micoplasmas* y la producción de anomalías cromosómicas como trisomías y poliploidías. En 1967 Evans sugirió que los virus podrían actuar produciendo una persistencia del nucleolo durante la meiosis y ser los responsables de la aparición de trisomías. En 1983 Sheehan y Hillary publicaron un acúmulo de casos de trisomía 21 cuyo único factor en común era un episodio de *gripe* en las madres. Annerén y cols. (1986) encontraron una frecuencia elevada de anticuerpos *anti-herpes simple tipo 2* en las madres de pacientes con trisomía 21, comparando con las madres de niños sanos controles.

Rapaport en estudios publicados en 1956 y 1963 comunicó un incremento de la incidencia de trisomía 21 en algunos lugares donde sistemáticamente se efectuaba la **fluoridación del agua para el consumo**. Esta posible asociación fue rechazada en trabajos posteriores (Erickson, 1980; Lindsten y cols., 1981).

Es un hecho experimentalmente demostrado que tras el aumento del pH durante un periodo de tiempo relativamente corto, se observan anomalías cromosómicas en cultivos celulares "in vitro". Este argumento fue utilizado por Ford (1973) para sugerir una posible asociación entre alteraciones cromosómicas y **modificaciones del pH en el tracto genital femenino**. Según la autora, el descenso en las *concentraciones estrogénicas* en mujeres añosas puede provocar un incremento del pH genital, que podría asociarse con la producción de cromosomopatías "in vivo".

Esta reducción en los niveles de estrógenos y el natural incremento del efecto relativo de los **andrógenos**, también han sido invocados por diversos autores como factores favorecedores de la producción de alteraciones cromosómicas (Ek y Jensen, 1959; Rundle y cols., 1961).

En 1972 Oakley y Flynt detectaron una posible asociación entre la trisomía 21 y la utilización de **inductores de la ovulación** en madres con problemas de fertilidad. Wramsby y cols. (1987) comunicaron un exceso de oocitos aneuploides en mujeres que habían sido estimuladas con **clomifeno** (ver el apartado de estudios citogenéticos en gametos humanos). El clomifeno posee actividad antiestrogénica, por lo que su mecanismo de acción en su hipotética relación con las cromosomopatías, podría ser similar al propuesto para los anticonceptivos orales.

El uso de la **cafeína** se asoció con la triploidía en el trabajo de Kline y cols. (1980) sobre una serie de abortos espontáneos. Los autores especularon que en madres

consumidoras habituales de cafeína, los espermatozoides expuestos a esta sustancia en el tracto vaginal, podrían incrementar su motilidad con lo que podría favorecerse la *diespermia*. Alternativamente, la cafeína podría modificar la capacidad natural del óvulo para impedir la entrada de dos espermatozoides. La hipótesis lanzada por Kline y cols. (1980), no ha sido valorada en trabajos posteriores.

El **tabaco** es el único factor que hasta la fecha se ha asociado negativamente con la aparición de cromosomopatías, en concreto en recién nacidos vivos con trisomía 21. Diversos estudios han detectado este supuesto efecto protector del tabaco (Kline y cols. 1983; Cross y Hook, 1984; Hook y Cross, 1985; Salvador y Martínez-Frías, 1989). Para intentar explicar este hecho se ha postulado, entre otras posibilidades, que más que un verdadero efecto protector, esta asociación debe estar relacionada con abortos muy precoces o con muertes intrauterinas, favorecidos por el efecto negativo que el tabaco tiene sobre el peso embrionario o fetal, que pudiera ser aún mayor sobre aquellos embriones cromosómicamente anómalos (Kline y Stein, 1985).

5.3.3.- Características individuales.

La asociación entre edad materna avanzada y síndrome de Down es conocida desde 1933 y ha sido demostrada en todos los grupos étnicos donde ha sido investigada (Penrose, 1933; Jenkins, 1933; Hook, 1985; Salvador y Martínez-Frías, 1989). En los últimos años, se ha pretendido averiguar si la edad materna tiene el mismo papel en otras cromosomopatías, tanto en estudios de nacidos vivos como en abortos espontáneos. Por el momento los resultados apuntan, como luego veremos, que todas las trisomías autosómicas viables (esto es, que se observan con determinada frecuencia en recién nacidos vivos), guardan una estrecha relación con la edad materna avanzada.

Pero una parte del papel causal de la **edad materna** avanzada en la génesis de las trisomías autosómicas, podría ser atribuido a otros factores que suelen estar íntimamente relacionados con la variable edad materna. Estos son fundamentalmente la **edad paterna** y el **orden gestacional**. Comentaremos conjuntamente el peso de estos tres factores en la aparición de las alteraciones cromosómicas con especial atención a aquellos datos que hagan referencia a las trisomías 13 y 18.

El conocimiento del efecto de la edad materna en otras cromosomopatías que no sean la trisomía 21, es mucho más limitado. Una buena información al respecto fue obtenida del *European Collaborative Study*, sobre un total de 52.965 embarazos en los que se realizó estudio cromosómico fetal mediante amniocentesis, indicada por edad materna avanzada (Ferguson-Smith y Yates, 1984). Se detectaron un total de 1.200 anomalías cromosómicas, y se advirtió que la incidencia de la trisomía 21 sufría un aumento exponencial con el avance de la edad materna. Algo similar se observó también en las trisomías 13 y 18 y en las alteraciones 47, XXY y 47, XXX. No se observó el efecto de la edad materna ni en las alteraciones estructurales ni en los mosaicismos. En el lado opuesto se sitúa la monosomía X, que muestra una disminución significativa a medida que aumenta la edad de la madre.

La curva de frecuencia de la trisomía 18 es prácticamente paralela a la de la trisomía 21 hasta los 45 años de edad de la madre. A partir de esta edad la frecuencia de la trisomía 18 parecía estabilizarse (Ferguson-Smith y Yates, 1984; Hook y cols., 1984). La frecuencia de la trisomía 13, también se incrementa con la edad, pero no de forma tan llamativa como sucede con las trisomías 18 y 21, y parece estabilizarse alrededor de los 42 o 43 años de edad materna (Ferguson-Smith y Yates, 1984; Hook y cols., 1984).

Las anomalías numéricas que afectan al cromosoma X, excepto la monosomía, también se observan relacionadas con el avance de la edad de la madre pero no tan marcadamente como en las trisomías 18 y 21 (Schreinemachers y cols., 1982; Ferguson-Smith y Yates, 1984).

En abortos espontáneos, Warburton y cols. (1983) encontraron una relación con la edad materna similar a la que sigue la trisomía 21, para todas las trisomías autosómicas excepto para las de los cromosomas 1 (que como ya hemos comentado, no ha sido detectada en abortos), 2, 3, 4, 5 y 16

Hassold y cols. (1984a) en un trabajo sobre 954 abortos espontáneos, también encontraron que la mayoría de las trisomías autosómicas humanas guardaban cierta relación con edades maternas avanzadas, aunque este efecto es considerablemente mayor en las trisomías de los cromosomas más pequeños, en concreto de los números 13 al 22. Sin embargo en la trisomía 16, la más frecuente en abortos espontáneos, no se observa esta asociación con la edad de la madre, lo que sugiere que debe haber otros factores relacionados, además del tamaño del cromosoma. Tampoco observaron una clara relación con la edad materna en las trisomías 6, 8 y 12.

La explicación de la dependencia de la mayoría de las trisomías autosómicas de la edad de la madre, es desconocida. En teoría, la edad podría estar contribuyendo, por un lado, a la formación o producción de fenómenos de no disyunción, o alternativamente, podría influir sobre la capacidad para llegar hasta la fertilización de los gametos cromosómicamente anómalos, y/o sobre la viabilidad de los cigotos o embriones aneuploides.

Respecto a la primera hipótesis, las edades maternas más avanzadas podrían ser más propensas a la aparición de fenómenos de no disyunción cromosómica, en meiosis I o II, por la circunstancia que se conoce como **sobremaduración del óvulo** y por la cual el óvulo perdería su capacidad para efectuar una separación correcta de los pares cromosómicos (Witschi y Laguens, 1963; Butcher y Fugo, 1967; Mikamo, 1968). Esta teoría de la sobremaduración del óvulo se complementa con la esbozada por German (1968) en la que se explicaba que la sobremaduración ovular venía propiciada por un retraso en la fertilización debido a una baja frecuencia coital. Así, la sobremaduración ovular sería producto de la suma de los dos periodos en los que se completa la meiosis femenina: un primer periodo que abarca desde el periodo embrionario de la mujer hasta la ovulación y un segundo periodo que va desde la ovulación hasta el momento de la fecundación, en el que finaliza la segunda división meiótica. Sobre la prolongación de este segundo periodo tendría una influencia decisiva la baja frecuencia coital.

La teoría de la **sobremaduración preovulatoria estacional** esgrimida por Jongbloet (1983a,b), tiene ciertos aspectos en común con la hipótesis de la sobremaduración ovular. Según ese autor, algunos ciclos de la mujer son más propensos que otros a presentar un desbalance cromosómico en función de la mayor o menor estabilidad de su situación hormonal. La inestabilidad del *eje hipotálamo-pituitaria-ovario* debida a factores estacionales, estaría más acentuada en los extremos de la vida reproductiva, es decir, en la adolescencia y en la premenopausia; también en los periodos inmediatamente posteriores al uso de anticonceptivos orales, tras abortos espontáneos, después de un parto, etc. A la vez, las mujeres con problemas endocrinológicos (con *enfermedades tiroideas, diabetes*, etc) tendrían también una mayor predisposición (a través del mismo mecanismo), a la producción de alteraciones cromosómicas en sus gametos (Jongbloet y Vrieze, 1985).

Además, es posible que la no disyunción pueda ser promovida por la edad avanzada a través de otros mecanismos, como podrían ser la **persistencia de las regiones organizadoras del nucleolo**, como propuso Evans (1967) (si bien en contra de esta teoría estaría el hecho de que la trisomía del cromosoma 18, que no posee aquellas regiones, tiene una relación con la edad materna casi idéntica a la trisomía 21), o por **disminución de formaciones quiasmáticas** (Henderson y Edwards, 1968).

Una alternativa a la teoría de la no disyunción fue la propuesta por Ford y Roberts (1983). En opinión de estos autores, la ocurrencia de no disyunción indefectiblemente conlleva la producción de una célula disómica o trisómica y de otra nulisómica o monosómica. Sin embargo en cultivos de linfocitos se ha observado que la presencia de células *hipodiploides* es mucho más frecuente que la de *hiperdiploides*. Ford y Roberts propusieron que el error en la división venía dado por un **desplazamiento cromosómico** durante la formación del huso. Este fenómeno consiste en la no fijación del cromosoma a los *microfilamentos del huso* y su colocación en una posición desplazada, en terreno de nadie, entre los microfilamentos. El cromosoma desplazado no es transportado al polo celular, pudiendo ser eliminado o bien segregado al azar (esta segregación al azar a la postre daría un resultado idéntico a la no disyunción: una célula hija trisómica y otra monosómica). La relación entre la edad materna y el desplazamiento cromosómico no es causal, la edad materna tiene relación con las consecuencias del desplazamiento, no con su producción. Así, las mujeres jóvenes, teóricamente, tienen una gran capacidad para la eliminación de los cromosomas desplazados, lo que redundaría en una mayor proporción de células hipodiploides, mientras que en las mujeres añosas la tendencia es a recuperar estos cromosomas desplazados y por tanto a generarse células hiperdiploides.

Sin embargo, es probable que la relación entre la edad materna y las trisomías no se establezca en el origen de la alteración cromosómica, contribuyendo directamente a

su producción. Martin-DeLeon y Boice (1982) argumentaron que dado que la frecuencia de anomalías cromosómicas en espermatozoides es muy superior a la observada en nacidos vivos, podría existir un mecanismo de **selección materna**, cuyo objetivo sería eliminar o impedir que llegaran hasta la fertilización, a los espermatozoides anómalos. Esta teoría fue abiertamente rechazada por Martin (1983) sobre la base de que las alteraciones cromosómicas en espermatozoides no presentaban una frecuencia tan elevada como la asumida por Martin-DeLeon y Boice, y sobre todo, porque los resultados de los estudios en abortos, en los que aparecen todas las alteraciones cromosómicas, evidencian la nula efectividad del supuesto proceso de selección materna. La información ofrecida por estas investigaciones indica que efectivamente las concepciones cromosómicamente anómalas llegan a producirse. Estas concepciones no suelen llegar a término, y consecuentemente no se observan en nacidos vivos, porque acontece una selección posterior postcigótica, que no precigótica como proponían Martin-DeLeon y Boice.

Se ha pensado que la mujer a medida que va cumpliendo años va perdiendo una hipotética capacidad para reconocer precozmente y abortar espontáneamente aquellas concepciones trisómicas. Este hipotético fenómeno se conoce con el nombre de **selección relajada**, y fue dado a conocer por vez primera por Matsunaga en 1967. Varios autores han abundado en esta teoría apoyados principalmente por la observación de que tanto las trisomías de origen paterno como las de origen materno, se asocian con edades maternas avanzadas (Mattei y cols., 1980; Carothers, 1983; Warburton y cols., 1983). Una modificación de esta teoría fue propuesta por Stein y cols. (1986), sin demasiada aceptación. Según los autores, el deterioro de la supuesta capacidad de selección estaría en función del tamaño del cromosoma (de modo que los de pequeño tamaño escaparían al hipotético proceso de selección, y no así los cromosomas grandes), y del momento de la gestación (el mecanismo de selección

sólo actuaría en el periodo comprendido entre la fertilización y el momento del reconocimiento de la gestación).

Como se ha comentado, la edad paterna y el orden gestacional son dos factores estrechamente relacionados con la edad materna, por tanto, su efecto es difícil de independizar. Bott y cols. fueron los primeros en señalar la elevada proporción de casos de síndrome de Down debidos a errores en la gametogénesis paterna, en un trabajo presentado en la vigésimoséptima Reunión Anual de la Sociedad Americana de Genética Humana, en 1975. Posteriormente Juberg y Mowrey (1983) en su revisión sobre el origen del cromosoma extra en la trisomía 21, fijaron la contribución paterna en el 21% de los casos.

Las primeras comunicaciones sobre la edad paterna avanzada como factor asociado a la aparición de síndrome de Down, corrieron a cargo de Stene y cols. (1977) y Stene y Stene (1977). En estos trabajos se presentaron diversos métodos estadísticos que permitían valorar el papel causal de la edad del padre en el síndrome Down, independientemente de la edad de la madre. Los resultados apuntaron un incremento del riesgo estadísticamente significativo en padres con edades superiores a los 54-55 años. Matsunaga y cols. un año más tarde, encontraron idénticos resultados con las edades superiores a los 55 años. En cambio Erickson (1978) en una población de Atlanta, no encontró efecto de la edad del padre en una muestra de 4.000 pacientes con síndrome de Down; tampoco Salvador y Martínez-Frías (1989) en una población de 917 pacientes con síndrome de Down.

Otros trabajos en los que se ha intentado valorar esta relación, han aportado resultados muy contradictorios que van desde una asociación negativa entre la edad paterna avanzada y el síndrome de Down (Roecker y Huether, 1983), pasando por una débil asociación positiva, cuantificable en torno al 1% de aumento del riesgo por

cada año de edad paterna (Hook y cols., 1981), hasta asociaciones más fuertes como la detectada en el trabajo de Erickson y Bjerkedal (1981).

Con respecto a las trisomías 13 y 18, aunque la información por el momento es muy escasa, no hay ninguna evidencia que sugiera un posible efecto de la edad paterna (Hook, 1984).

El orden gestacional o el número de gestaciones de la madre es otro factor muy ligado a la edad materna y tal vez por ello, los resultados de los estudios realizados hasta la fecha son difíciles de valorar. Han habido trabajos en los que no se ha detectado efecto alguno del orden gestacional (Stark y Mantel, 1966), otros en los que se ha relacionado al síndrome Down con la primiparidad (Tonomura y cols., 1966); con la primiparidad y con la multiparidad (Benda y cols. 1943; Jongbloet, 1983b); un descenso del riesgo en la primera gestación (Harlap, 1974), y por último, un descenso del riesgo a medida que aumenta el orden gestacional (Erickson, 1978). En el trabajo de Salvador y Martínez-Frías (1989) utilizando diversos modelos de regresión logística, analizaron la relación independiente del número de gestaciones, edad paterna y edad materna, y sólo encontraron relación con la edad materna. No obstante, no pudieron descartar totalmente el efecto de la edad paterna, ya que el número de padres con edades avanzadas era pequeño.

6.- ASPECTOS CLINICOS DE LAS TRISOMIAS 13 Y 18.

Todas las alteraciones cromosómicas, con la excepción de los mosaicismos, son de *origen precigótico* por lo que van a estar presentes durante todos los momentos del desarrollo embrionario y fetal. El desbalance genético que conlleva toda cromosomopatía, supone una *alteración intrínseca*, una mala programación del desarrollo desde el momento inicial de la concepción, perturbando el proceso normal de la *blastogénesis*, *organogénesis*, *fenogénesis* y por último, la *vida postnatal* del individuo. Este desbalance puede ejercer su efecto de una manera más notoria en alguna o algunas de las fases del desarrollo, o bien puede hacerlo a lo largo de todas las etapas. Por ello, el conjunto de alteraciones fenotípicas producto de las cromosomopatías tiene una amplia variabilidad clínica. A pesar de esta variabilidad, existen una serie de signos que suelen presentarse en la mayoría de los desbalances autosómicos. Por ejemplo, el *retraso del crecimiento pre y postnatal*, una serie de *signos dismórficos* que de forma especial afectan a la cara, genitales externos y partes distales de las extremidades, *las malformaciones* habitualmente *múltiples* y el *deterioro del desarrollo mental* (Schinzel, 1984).

Cada uno de estos defectos son la consecuencia de la afectación de una fase concreta del desarrollo del individuo, de modo que las malformaciones representan la alteración de la blastogénesis, organogénesis e histogénesis, el conjunto de rasgos dismórficos son el efecto de la alteración de la fenogénesis, el deterioro del crecimiento postnatal y del desarrollo mental son, en parte, la consecuencia de la presencia del desbalance durante la vida postnatal del individuo.

La **embriogénesis** es el proceso que tiene lugar durante el periodo de tiempo comprendido entre la formación del cigoto y el final de la octava semana. Las primeras cuatro semanas de la embriogénesis se denominan **blastogénesis**, que se extiende

desde la **cariogamia** hasta el final de la **gastrulación** (días 27-28, en los que se cierra el *neuroporo posterior* y se termina la formación del *mesodermo* embrionario). Las últimas 4 semanas de la embriogénesis se denominan **organogénesis**, que comprende la **morfogénesis** y la **histogénesis**, procesos que terminan en torno a los días 55-56 con el inicio del **periodo fetal**. La **fenogénesis** abarca todo el período fetal hasta la semana 38, y en ella se produce el crecimiento y maduración del feto y la adquisición de las características familiares y raciales del individuo.

El efecto del desbalance cromosómico durante la blastogénesis acarrea la aparición de malformaciones pues, siguiendo los conceptos señalados por Spranger y cols. (1982), las cromosomopatías inducen una alteración intrínseca del desarrollo. Como toda modificación del proceso normal de la blastogénesis, son esperables defectos severos, múltiples, afectando predominantemente a la línea media y frecuentemente letales (Opitz, 1993). Será habitual encontrar, por tanto, defectos que representen la alteración de *zonas de desarrollo*, *asociaciones de defectos de zonas de desarrollo* y *complejos malformativos* (Smith, 1982; Spranger y cols., 1982; Lubinsky, 1985; Opitz, 1986; Aase, 1992).

Algunos tipos de malformaciones como el labio leporino, las malformaciones renales y cardíacas, la holoprosencefalia, la microftalmía, las polidactilias postaxiales y la atresia de esófago, son comunes en los síndromes cromosómicos. En cambio malformaciones como la anencefalia, gastrosquisis, extrofias de cloaca o de vejiga, sirenomelia, teratomas, acardia, los grandes defectos de extremidades como las amelias, etc, son muy infrecuentes en los síndromes cromosómicos (Schinzel, 1984).

Ninguna malformación es totalmente específica de un síndrome cromosómico, puede ser parte del cuadro clínico con una mayor o menor frecuencia, pero en ningún caso puede hablarse de especificidad. Es mucho más común que los defectos sean

heterogéneos con respecto al desbalance cromosómico. Un ejemplo de esta heterogeneidad puede hallarse en la holoprosencefalia que se asocia a las más diversas alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales. Así por ejemplo, en el libro de Siebert y cols. (1990), se citan más de 35 distintas anomalías cromosómicas en las que se han descrito diversos grados de holoprosencefalia, incluyendo las trisomías 13 y 18.

La falta de especificidad de los defectos no presupone la ausencia de una relación de causalidad. La aparición de determinados defectos en el cuadro clínico de una cromosomopatía difícilmente puede ser atribuida al azar. La concurrencia por vías independientes de un defecto y una cromosomopatía en un mismo niño, debe ser considerada en la mayoría de los casos, cuanto menos, improbable (Urioste y Martínez-Frías, 1991). Otra cuestión diferente es saber si el defecto es una consecuencia directa o indirecta del desbalance génico, como luego veremos al hablar de las teorías propuestas para explicar los mecanismos a través de los cuales las cromosomopatías alteran el fenotipo (teorías *aditiva* e *interactiva*).

El efecto de la alteración cromosómica durante la blastogénesis va a ser primordial para la viabilidad del embrión. Una gran mayoría de los embriones cromosómicamente anómalos son espontáneamente abortados en fases precoces de la gestación, por el efecto delétere del desbalance genético, como prueba el hecho de la observación de la mayoría de trisomías autosómicas en los estudios de abortos (Bond y Chandley, 1983, Tabla 4). En la mayoría de las ocasiones las malformaciones detectadas en los fetos con trisomía 13 ó 18 que han sido espontáneamente abortados, no difieren de los defectos que se observan en los recién nacidos vivos con las mismas cromosomopatías (Kalousek y Polan, 1984). El por qué unos fetos son espontáneamente abortados y otros no, teniendo similares defectos, podría hallarse en los resultados del estudio de Kalousek y cols. (1989). Estos autores detectaron

mosaicismos placentarios en casos de recién nacidos vivos con trisomías 13 y 18, y especularon con la idea de que la pérdida postcigótica del cromosoma extra en una línea celular placentaria, facilita la supervivencia intrauterina de los embriones trisómicos. Por el contrario aquellos casos en los que no se produce el mosaicismo placentario son los más proclives a ser espontáneamente abortados. La idea es atractiva si bien los resultados son aún demasiado preliminares y requieren ser confirmados con la aportación de nuevas investigaciones.

Durante la organogénesis, las cromosomopatías causarán *displasias*, *aplasias* o *hipoplasias extremas* y *malposiciones de órganos*; y durante la fenogénesis alterarán el crecimiento y la maduración corporal, interfiriendo, al mismo tiempo, en el proceso que conferirá la individualidad al feto. Son esperables el deterioro del crecimiento intrauterino, más o menos armónico según la naturaleza del desbalance, la falta de funcionalidad de determinados órganos, por una inadecuada maduración, y la generación de un conjunto de rasgos dismórficos que en muchas ocasiones, confiere un aspecto característico al sujeto afectado.

Por último, durante la vida postnatal el desbalance cromosómico proseguirá su acción deteriorando el crecimiento pondoestatural, la maduración del sistema nervioso central y, consecuentemente, impidiendo que el afectado adquiera los logros propios de su edad.

El patrón clínico es como se ha dicho muy variable. Mientras que los defectos no guardan especificidad con las alteraciones cromosómicas, el patrón clínico en su conjunto, si puede tener cierto grado de exclusividad. Puede ser característico de la cromosomopatía, ésto es, que antes de la realización del cariotipo, el cuadro clínico se identifica, asignándose a una determinada cromosomopatía. El ejemplo más claro de un fenotipo característico es el síndrome de Down que fácilmente se atribuye a la

trisomía 21. Los síndromes de *Patau*, *Edwards*, *Wolf*, *Rethoré*, *del maullido del gato*, etc, también son síndromes característicos, sin bien el patrón de defectos suele ser más variable que en la trisomía 21. No obstante, no es raro encontrar síndromes malformativos clínicamente no etiquetables asociados a cromosomopatías relativamente frecuentes. En este sentido, en ocasiones la presencia de un determinado defecto congénito puede dificultar notoriamente el diagnóstico de presunción de una cromosomopatía concreta. Una ciclopía en un caso de trisomía 21 (Urioste y cols., 1988), o una ectopia cordis, o una anencefalia en casos de trisomía 18 (Bick y cols., 1988; van Maldergem y cols., 1989), son casos que ilustran la situación anterior.

Por estos motivos hay que considerar que el análisis citogenético es obligado en todo paciente que presente defectos congénitos en el momento del nacimiento, constituyan o no un síndrome reconocible. Aquí quedan incluidos los síndromes mendelianos en los que la realización del cariotipo cumple dos funciones primordiales. Por un lado descartar que el patrón de defectos congénitos que en principio se sospecha que tenga una etiología monogénica, sea consecuencia en realidad de una cromosomopatía que produzca un patrón de defectos que remede el del síndrome monogénico. Esta situación, que se conoce como *genocopia* (Zori y Williams, 1991; Krassikoff y Lubinsky, 1991), es similar a la de las *fenocopias* y, en la práctica, se conocen bastantes casos en los que se cumple esta circunstancia, como los producidos, por ejemplo, con la duplicación de un segmento del brazo largo del cromosoma 3 y el *síndrome de Cornelia de Lange* (Wilson y cols., 1985), o como el *síndrome de Fryns* y el anillo del cromosoma 15 (de Jong y cols., 1989), la delección del brazo largo del cromosoma 6 (Krassikoff y Sekhon, 1990), la duplicación del brazo largo del cromosoma 1 (Clark y Fenner-Gonzales, 1989), y la tetrasomía 12p (McPherson y cols., 1993). Por otro lado, la detección de alteraciones cromosómicas, balanceadas o no, en pacientes con síndromes monogénicos reconocidos, orienta

sobre la posible localización del gen responsable de la enfermedad. Hay repetidos ejemplos en la literatura que apoyan este proceder y que han servido en todos los casos como guía para el inicio de las pertinentes investigaciones moleculares para la asignación del gen (Tommerup y Nielsen, 1983; Naritomi y cols., 1989; Driscoll y cols., 1992; Urioste y cols., 1993).

Las alteraciones fenotípicas consecuencia del desbalance cromosómico son, probablemente, la suma de tres factores: los genes contenidos en el cromosoma o segmento cromosómico aneuploide, la constitución genética del individuo, y el ambiente en el que se desarrolla ese individuo. Existen dos teorías sobre cual de estos factores tiene más peso en el resultado final, cada una de las cuales es apoyada por un amplio número de investigadores. Por un lado la teoría o la hipótesis **interactiva** (Shapiro, 1983,1989), en la que se defiende que el desbalance génico que conlleva el segmento aneuploide, sitúa al embrión o feto en una posición de gran inestabilidad que le hace muy susceptible a la acción de factores genéticos o ambientales, que podrían ser la causa última de la aparición de ciertos defectos en el cuadro clínico de las cromosomopatías. Según esta teoría, existe una fuerte y constante interrelación entre los genes aneuploides, el resto del genoma del individuo y el medio ambiente.

En el otro extremo se sitúa la hipótesis **aditiva** (Epstein, 1988, 1989), que determina que cada una de las manifestaciones fenotípicas es el resultado de la dosis alterada de un gen concreto. Por tanto el fenotipo final viene a ser la suma del efecto de las dosis génicas alteradas de cada uno de los genes contenidos en el segmento aneuploide.

Presumiblemente, la solución al dilema de la correlación entre el cariotipo y el fenotipo venga de la mano de las investigaciones moleculares y es probable que ambas teorías tengan parte de razón (Wilson, 1990).

6.1.- Trisomía 13.

Las manifestaciones clínicas de la trisomía 13 han sido revisadas en diversos trabajos (Taylor, 1968; Yu y cols., 1970; Gorlin, 1977; Hodes y cols., 1978; Pettersen y cols., 1979; de Grouchy y Turleau, 1983; Schinzel, 1984; de Grouchy y Turleau, 1984; Nakazato, 1985; Moerman y cols., 1988; Jones, 1988; Gorlin y cols., 1990) y el mapeo fenotípico, ésto es, la asignación de los defectos característicos de la trisomía 13 a determinadas áreas del cromosoma, ha sido repetidamente intentado (Wenger y Steele, 1981; Yunis y Lewandowski, 1983; Tharapel y cols., 1986; Epstein, 1986).

La trisomía 13 se caracteriza por un patrón malformativo multisistémico con importante afectación del crecimiento y una supervivencia corta en la mayoría de las ocasiones. Los sistemas o áreas más frecuentemente afectados son el sistema nervioso central, el área craneofacial y el cuello, los sistemas cardiovascular y genitourinario, y las extremidades.

6.1.1.-Crecimiento, desarrollo y supervivencia.

El deterioro del crecimiento pre y postnatal es una constante en la trisomía 13. El peso medio a término suele estar en torno a los 2.600 gramos (de Grouchy y Turleau, 1984; Hodes y cols., 1978; Schinzel, 1984; Gorlin y cols., 1990).

La supervivencia de los pacientes ha sido valorada en diversos estudios con resultados que muestran un amplio rango de variación. La cifra de supervivencia más baja es la aportada por Goldstein y Nielsen (1988) de 2,5 días de media en un total de 19 recién nacidos con trisomía 13. Redheendran y cols. (1981) con un total de 19 pacientes, observaron una supervivencia media de 97 días, siendo estadísticamente más elevada en los casos de trisomía 13 por translocación que en los casos de trisomía libre. También advirtieron que las hembras vivían más días que los varones aunque las diferencias no llegaban a ser significativas. En la muestra de estos autores hubo dos casos con supervivencias excepcionales (11 y 19 años). Taylor (1968) en su estudio de 27 casos de síndrome de Patau, tuvo una supervivencia media de 89 ± 29 días. Jones (1988) señaló que sólo el 18% de los casos sobrevive el primer año de vida. Por último de Grouchy y Turleau (1984) comentan en su libro, que la esperanza de vida es de 130 días, falleciendo más de la mitad de los pacientes dentro del primer mes de vida.

En los pocos casos que han tenido una supervivencia lo suficientemente larga, se ha observado un importante deterioro del desarrollo a todos los niveles (Redheendran y cols., 1981). El retraso mental profundo, frecuentemente acompañado de convulsiones, ceguera, sordera, hiper o hipotonía, es una constante en todos los casos que han tenido una supervivencia relativamente prolongada (de Grouchy y Turleau, 1984, Schinzel, 1984). Baty y cols. (1989) evaluaron el grado de desarrollo de 12 individuos afectados, apreciando que el nivel de desarrollo era peor a medida que avanzaba la edad, si bien muchos de sus pacientes superaron algunos de los hitos de la infancia.



FIGURA 5

Aspectos clínicos de la Trisomía 13:

A. Aspecto de la cara; B. Apariencia general de un paciente con etmocefalia; C. Vista general. Nótese la polidactilia postaxial en manos.

6.1.2.- Patrón malformativo.

Como ya hemos mencionado, las áreas o sistemas más frecuentemente afectados en la trisomía 13 son el sistema nervioso central, el área craneofacial y el cuello, los sistemas cardiovascular y genitourinario, y las extremidades.

Sistema nervioso central: Gullotta y cols. (1981) encontraron alteraciones del sistema nervioso central en algo más del 50% de sus casos de trisomía 13, sin embargo de los trabajos de Taylor (1968), Källén y Levan (1970), Hodes y cols. (1978), y Benacerraf y cols. (1986), parece deducirse que las anomalías del sistema nervioso central están bastante por encima de aquel porcentaje en la trisomía 13.

La microcefalia y la holoprosencefalia son sin duda los defectos más característicos (Figura 5b). La holoprosencefalia se presenta en todos sus grados de severidad, si bien las formas extremas, como la ciclopia, no son las más frecuentes en la trisomía 13.

También son frecuentes la hidrocefalia, la hipotonía o hipertonía, la hipoplasia cerebelar y la sordera (Gandolfi y cols., 1981). En cambio, los defectos del cierre del tubo neural como el mielomeningocele son infrecuentes (Rodríguez y cols., 1990).

Area craneofacial: La afectación de esta zona es constante y característica en la trisomía 13 (Figura 5). Los hallazgos más comunes son: aplasias cutáneas de tamaño variable generalmente localizadas en el vértice craneal, hemangiomas capilares de distinta extensión en la frente y la cara, microftalmía con un amplio margen de intensidad sin llegar casi nunca a la anoftalmía, y acompañada habitualmente de otros defectos oculares como colobomas o anomalías retinianas (Cogan y Kuwababa, 1964); orejas displásicas y mal implantadas; diversos grados de dismorfia facial que

suelen acompañar a la holoprosencefalia (Figura 5b), como el hipotelorismo o la agenesia de premaxila; labio leporino central, también uni o bilateral (Figura 5 a y c) y paladar hendido (Magenis y Hecht, 1990). Este conjunto de defectos es el más característico. Si este patrón se acompaña de polidactilia postaxial y/o anomalías cardíacas o renales, el diagnóstico de trisomía 13 es enormemente probable.

Aparato genitourinario: Anomalías renales presentan alrededor del 80% de los casos (Schinzel, 1984). Las displasias, hidronefrosis, fusiones y duplicidades renales o de la vía urinaria son los tipos más comunes (Hodes y cols., 1978; de Grouchy y Turleau, 1984; Gorlin y cols., 1990).

El 100% de los varones y el 50% de las hembras presentan afectación del aparato genital (Gorlin y cols., 1990). Criptorquidia (Figura 5c), hipoplasia de células de Leydig, diferenciación incompleta de la túnica albugínea, y micropene son las lesiones más frecuentes en los varones (Schinzel, 1984). Mientras que en las hembras, el útero bicorne o septado es el hallazgo más frecuente (Taylor, 1968).

Sistema cardiovascular: Anomalías a este nivel se detectan en el 80% de los pacientes (de Grouchy y Turleau, 1984). Las más comunes son las cardíacas y dentro de ellas, la persistencia del ductus y los defectos del tabique tanto auricular como ventricular, si bien se han descrito otras muchas clases de defectos cardiovasculares, no existiendo especificidad alguna entre el tipo de defecto y la trisomía 13 (Gorlin y cols., 1990)

Extremidades: La polidactilia postaxial afectando a todos, o sólo a algunos miembros se encuentra aproximadamente en el 75% de los casos (Figura 5c) (Gorlin y cols., 1990). Otro defecto relativamente común es la prominencia del talón o "pie en mecedora" (de Grouchy y Turleau, 1984). Malposiciones de los dedos, clinodactilias,

camptodactilias, tanto de los pies como de las manos, separaciones excesivas entre primer y segundo dedos de los pies, uñas hiperconvexas, etc, aparecen en la práctica totalidad de los casos.

Otros defectos: Onfalocele, hernias umbilicales e inguinales (Gorlin y cols., 1990), defectos de las costillas y malposiciones de la columna (Jones, 1988), lobulaciones pulmonares anómalas, alteraciones pancreáticas, divertículo de Meckel y malrotaciones intestinales (Schinzel, 1984, de Grouchy y Turleau, 1984), trombocitopenia, alteraciones del timo (Jones, 1988), dientes neonatales, pliegues palmares únicos, etc, son defectos que se han descrito en más de una ocasión en pacientes con trisomía 13.

6.2.- Trisomía 18.

Al igual que sucede en la 13, el cuadro clínico de la trisomía 18 se caracteriza por un severo retraso del crecimiento y del desarrollo pre y postnatal, un conjunto de malformaciones multiorgánicas y una corta supervivencia. La asignación de los defectos más representativos de la trisomía a áreas o bandas concretas del cromosoma 18, fue revisada por Matsuoka y cols. (1981) y más recientemente por Epstein (1986).

6.2.1.- Crecimiento, desarrollo y supervivencia.

El retraso del crecimiento es muy severo en la trisomía 18. Este retraso es ya patente en la primera mitad de la gestación a juzgar por los resultados obtenidos por Golbus (1978). Este autor estudió los productos de interrupciones voluntarias del embarazo

durante el segundo trimestre, indicadas por la presencia de defectos congénitos. En su trabajo, valoró una serie de parámetros, fundamentalmente mediciones lineales, peso corporal y peso de órganos, y comparó las cifras entre los distintos grupos. La trisomía 18 mostraba las cifras más bajas de todos los grupos en la práctica totalidad de los parámetros, muy por debajo de las cifras obtenidas en la trisomía 13, en la 21, y en el grupo formado por el resto de las cromosomopatías.

Droste y cols. (1990) estudiaron abortos de distintas edades gestacionales con trisomía 18, y precisaron que el deterioro del crecimiento comienza antes de la semana 18 de gestación y se mantiene por debajo de la normalidad a lo largo de toda la gestación. Mostraron que las longitudes del tronco, de las extremidades superiores y de las inferiores, más acentuadamente, estaban acortadas en todos los casos.

El peso medio en el momento del nacimiento se sitúa en torno a los 2.240 gramos (Taylor, 1968; de Grouchy y Turleau, 1984; Gorlin y cols, 1990).

Postnatalmente la incapacidad para desarrollarse es evidente. Hay una hipoplasia patente de los tejidos muscular, subcutáneo y adiposo. Las curvas de crecimiento postnatal de los pacientes con trisomía 18 se mantienen en todo momento por debajo del percentil 3, haciéndose aún más marcadas las diferencias a partir de los 4-5 años de vida (Baty y cols., 1989). Los pacientes muestran un retraso mental profundo, severas disfunciones neurológicas, con una pobre coordinación motora, hipertonía, e incapacidad para alimentarse y/o para relacionarse con el medio (Schinzel, 1984; Jones, 1988).

La supervivencia media se ha estimado cercana a los 2 meses, con un 30% de los casos que fallecen antes del primer mes, el 50% sucumben en los dos primeros meses y sólo un 10% vive más de un año (Gorlin, 1977; Gorlin y cols., 1990). De

Grouchy y Turleau (1984) estimaron que la vida media para los varones era de 2-3 meses y para las hembras de 10 meses. Se han descrito varios casos con supervivencias excepcionales por encima de los 13-18 años (Surana y cols., 1972; Mehta y cols., 1986), y algunos casos más con diversos grados de mosaicismo (Kohn y Shohat, 1987; Mendez y cols., 1987).

6.2.2.- Patrón malformativo.

El espectro malformativo de la trisomía 18 es enormemente amplio. En la literatura se han descrito más de 130 anomalías diferentes en pacientes con trisomía 18 (Jones, 1988), y no hay órgano o sistema corporal que no se haya alterado en los casos descritos de esta trisomía. Al igual que en la trisomía 13, comentaremos la afectación de cinco sistemas u órganos, además de incluir un último apartado a modo de miscelánea.

Sistema nervioso central: Los neonatos con trisomía 18 muestran al principio cierta hipotonía que poco a poco se va transformando hasta franca hipertonia (Gorlin y cols., 1990). En este período suelen aparecer alteraciones de la regulación térmica.

La microcefalia es un rasgo frecuente (Schinzel, 1984). Un 20-30% de los casos suele mostrar alteraciones estructurales del sistema nervioso central consistentes principalmente en diversos grados de holoprosencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar, microgiria, heterotopias, hamartomas, etc, (Gulllotta y cols., 1981; Kinoshita y cols., 1989; Gorlin y cols., 1990).

Los defectos del cierre del tubo neural también suelen ser parte del cuadro clínico de la trisomía 18. Su frecuencia se ha calculado en torno al 10% (Hecht, 1979; Flannery y

Kahler, 1986; Urioste y cols., 1986; Cho y Nelson, 1986). Se han descrito anencefalias, espinas bífidas y encefalocelos (Passarge y cols., 1966; Menashi y cols., 1977; Nisani y cols., 1981; Bick y cols., 1988; Moore y cols., 1988).

Area craneofacial: El patrón dismorfológico del área craneofacial es bastante característico en la trisomía 18 (Figura 6). Son hallazgos frecuentes el occipucio prominente, la frente relativamente ancha y grande, la cara pequeña y triangular, con fisuras palpebrales pequeñas, nariz corta, microglosia y retromicrognatia (de Grouchy y Turleau, 1984; Hecht y Hecht, 1990). Las orejas suelen ser displásicas y mal implantadas. El cuello a menudo es corto y con piel redundante.

Puede haber defectos oculares, como microftalmía, opacidades, colobomas, glaucomas, etc, y del oído interno (Gandolfi y cols., 1981; Calderone y cols., 1983). La cuarta parte de los pacientes suelen presentar fisuras orales (Figura 6c) siendo más comunes las unilaterales (Schinzel, 1984).

Aparato genitourinario: Los genitales externos suelen ser hipoplásicos en ambos sexos, con criptorquidia, micropene, hipoplasia de labios mayores y menores y clítoris prominente. Anomalías renales aparecen en el 30-70% de los casos (Taylor, 1968; Matsuoka y cols., 1983), siendo las displasias y las fusiones renales junto con la hidronefrosis los defectos más frecuentemente observados.

Sistema cardiovascular: La detección de anomalías cardiovasculares varía según las series. Para Gorlin y cols. (1990), estas anomalías se observan en el 85% de los pacientes. Según Schinzel (1984), el 90% de los casos presentan cardiopatías. Hodes y cols. (1978), detectaron cardiopatías en el 94% de sus casos. Matsuoka y cols. (1983) y Kinoshita y cols. (1989) detectaron defectos cardíacos en todos los casos que componían sus series. Las alteraciones más frecuentes son la enfermedad

polivalvular, defectos del tabique interventricular, del tabique interauricular, persistencia del ductus, coartación de la aorta, otros defectos de los grandes vasos, etc.

Extremidades: Las extremidades están afectadas de modo muy característico en la trisomía 18. Las manos están contracturadas, cerradas, en ocasiones su extensión *es imposible, con tendencia a que el segundo dedo monte sobre el tercero, y el quinto sobre el cuarto, y el pulgar incluído debajo del resto de los dedos* (Figura 6b). No es raro detectar ausencias de pliegues, especialmente de los distales. El pulgar suele ser hipoplásico o tener una implantación alta, muy frecuentemente por causa de una hipoplasia del radio y del primer rayo que, además, suele condicionar desviaciones radiales de las manos. Las uñas pueden ser hipoplásicas y/o hiperconvexas. A menudo se observan sindactilias, polidactilias preferencialmente postaxiales. En los pies, las uñas y las falanges casi siempre son hipoplásicas, y es muy característica la retracción del primer dedo que se describe como "dedo en martillo", y el pie en mecedora por prominencia del talón (Figura 6 b y c) (Hecht, 1979; Gorlin, 1977; de Grouchy y Turleau, 1984; Schinzel, 1984; Jones, 1988; Gorlin y cols, 1990). La luxación de caderas es muy habitual (Hodes y cols., 1978).

Las reducciones de extremidades, principalmente afectando al radio y primer rayo de las manos, no son raras (Urioste, 1991). Se han descrito reducciones más severas, pero son infrecuentes (Christianson y Nelson, 1984).

Otros defectos: Son habituales los defectos del tracto digestivo. Kinoshita y cols. (1989) detectaron anomalías digestivas en el 80% de sus pacientes. Las más comunes son la atresia de esófago, el divertículo de Meckel, la atresia anal, malrotaciones intestinales, onfalocele, anomalías del bazo y páncreas, etc. También es relativamente frecuente la hernia diafragmática (Taylor, 1968).



FIGURA 6
Aspectos clínicos de la Trisomía 18:
A. Apariencia general. Nótese el esternón corto; B. Paciente con fisura labial
bilateral; C. Vista general de un paciente con múltiples contracturas.

Las anomalías esqueléticas también son comunes. Además de las alteraciones del primer rayo (Ishikawa y cols., 1979), no es raro encontrar hipoplasia del esternón (Figura 6a), ausencia de costillas, osificación incompleta de las clavículas, hemivértebras, escoliosis, pectus excavatum, etc, (Hecht, 1979; Matsuoka y cols., 1983; Jones, 1988). El desarrollo y la maduración ósea de los pacientes con trisomía 18 han sido valorados recientemente por Rodríguez y cols. (1992). Según estos autores las cavidades medulares de estos pacientes muestran un pobre desarrollo y existe una alteración de la osificación encondral y membranosa. La maduración ósea también está alterada, como demuestra la presencia de anomalías en los centros de osificación del calcáneo, astrágalo y fémur.

Son comunes las hipoplasias glandulares como suprarrenales, tiroides, timo, etc, (Schinzel, 1984).

Hallazgos excepcionales pueden ser la extrofia de cloaca (Carey y cols., 1978), la ectopía cordis (Bick y cols., 1988), complejos malformativos del tipo *ausencia de miembros con defectos de la pared corporal* (comunicación personal de JL Frías, 1986), etc.

Recientemente se han realizando estudios morfológicos muy minuciosos de casos con trisomía 18 que ofrecen una completa información sobre el fenotipo de estos pacientes. Datos como la deficiencia del músculo del párpado superior o la ausencia del ligamento de la cabeza del fémur, permiten una delineación más precisa del fenotipo de estos pacientes y un mejor entendimiento de los factores que contribuyen a la aparición de ciertos defectos, como la luxación de la cadera (Urban y Bersu, 1987).

Por último, queremos comentar la relación entre esta trisomía y la aparición de neoplasias. Cada vez son más las comunicaciones sobre pacientes con trisomía 18 que han desarrollado diversos tipos de procesos malignos como pueden ser el tumor de Wilms (Geiser y Schindler, 1969), tumores neurogénicos (Robinson y McCorquodale, 1981), y hepatoblastomas (Dasouki y Barr, 1987). La naturaleza de esta relación es, por el momento, desconocida. Puede que la trisomía 18 tenga un *efecto oncogénico* directo o indirecto sobre diversos grupos celulares, pero es necesario esperar a la publicación de nuevos casos cuyo estudio incluya el análisis citogenético de las células tumorales (Dasouki y Barr, 1987).

OBJETIVOS.

Los objetivos para la realización del presente trabajo han sido los siguientes:

1º.- Elaborar las tablas de riesgo para la trisomía 13 y 18 en cada año de **edad materna**, para su aplicación en el asesoramiento genético.

2º.- Analizar el comportamiento de las trisomías 13 y 18 en relación con una serie de variables previamente determinadas. De este análisis obtendremos claves sobre los posibles **agentes causales**, concretamente, sobre la importancia que los factores genéticos y los ambientales, puedan tener en la causalidad de las trisomías.

3º.- Intentar identificar posibles **factores de riesgo** tanto para la trisomía 13, como para la trisomía 18.

4º.- Realizar una estimación de las **frecuencias** en recién nacidos vivos de las trisomías 13 y 18 en nuestra población y compararlas con las halladas en otras poblaciones, para analizar las razones que justifiquen las semejanzas o diferencias que se deriven de dicha comparación.

5º.- Realizar un exhaustivo **análisis clínico** de los recién nacidos con trisomías 13 y 18, para:

- a) Delimitar el **espectro de manifestaciones fenotípicas** en ambas trisomías.
- b) Precisar los **defectos más característicos** en las dos trisomías.
- c) Averiguar qué **defectos** son **diferenciadores** para cada trisomía.
- d) Estudiar la **especificidad de los defectos** y de los patrones malformativos

- en las trisomías 13 y 18, en comparación con otros cuadros clínicos de distintas etiologías.

e) Indagar la existencia de **asociaciones preferenciales** de patrones malformativos dentro del cuadro clínico de las trisomías 13 y 18, que aporten información sobre la correlación entre el cariotipo y el fenotipo.

MATERIAL Y METODOS.

1.- MATERIAL.

Hemos utilizado el material contenido en la base de datos del **Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)**. El ECEMC es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los defectos congénitos humanos. Su estructura es la de un sistema continuo de registro y análisis de datos sobre recién nacidos.

El diseño y la estructura organizativa del programa han sido detallados con anterioridad (Martínez-Frías y cols., 1990a; Martínez-Frías y cols., 1991), razón por la cual en esta sección sólo se van describir los aspectos necesarios para la comprensión del trabajo realizado.

1.1.- Diseño del programa.

El ECEMC es un estudio de *base hospitalaria* con *recogida retrospectiva* de la información en *tipo caso-control* (Martínez-Frías, 1987). Según este diseño, se define como *caso*, a todo recién nacido que presente algún defecto congénito, mayor o menor, detectable durante los tres primeros días de vida. Por cada caso se selecciona un *recién nacido control*, que ha de cumplir las siguientes características: ser el primer nacimiento después de un caso, del mismo sexo que éste, nacido en la misma maternidad, y no presentar defectos congénitos, es decir, no ser un caso. Por tanto, la unidad espacial del registro es el hospital a través de su maternidad.

El ECEMC está compuesto por dos grupos básicos, el *Periférico* y el *Coordinador*. El *Grupo Periférico* está integrado por los pediatras y ginecólogos de las maternidades incorporadas al programa. Su labor consiste en la detección de todos los neonatos con defectos congénitos nacidos en su hospital, la selección de sus respectivos controles, y la recogida de la información a través de una entrevista directa a la madre del caso y del control, durante su estancia hospitalaria tras el parto, en un plazo que no supere los tres días. El *Grupo Coordinador*, localizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, es el encargado de realizar el control de calidad, procesar y analizar toda la información procedente del Grupo Periférico.

1.2.- Recogida de la información.

1.2.1.- Información clínico-epidemiológica.

Tanto para los casos como para los controles se recoge la misma información, con la excepción de todo lo referente a la descripción de los defectos congénitos, que se limita, lógicamente, a los casos. El protocolo para la recogida de la información consta de 94 variables directas, de las que 35 pueden dar lugar a otras cuando la respuesta es afirmativa. En total se recogen alrededor de 250 datos referentes a alguna de las siguientes áreas: procedencia, datos obstétricos, datos demográficos, historia ocupacional de los padres, historia reproductiva de la pareja, historia familiar, y exposiciones maternas durante la gestación. Dentro de este último apartado, se integran los datos sobre enfermedades agudas y crónicas, consumos de medicamentos, alcohol, tabaco, y cafeína, entre otros.

Los protocolos de recogida de la información de los casos y de sus controles, junto con el cómputo total de nacimientos habidos en la maternidad, son enviados

mensualmente al grupo Coordinador desde cada hospital del grupo Periférico. Disponer de las cifras del total de nacimientos de cada maternidad, es de suma importancia, ya que constituyen el denominador que posibilita el cálculo de las frecuencias de los distintos defectos congénitos en nuestro medio.

Con los envíos mensuales se adjunta la iconografía y los datos complementarios (fotos clínicas, radiografías, tomografías, resultados de exámenes complementarios, resultados y copias de los cariotipos, informe de necropsia, etc) en aquellos casos en los que se dispone de dicha información.

La información se completa con el estudio citogenético de los recién nacidos con defectos congénitos. Según la metodología operacional del programa (Martínez-Frías, 1987), se debe realizar estudio cromosómico a todos aquellos casos que presenten cuando menos una malformación mayor o dos defectos menores. Las muestras son remitidas desde los hospitales del grupo Periférico hasta el laboratorio de Citogenética, integrado en el grupo Coordinador.

1.2.2.- Información citogenética.

El *laboratorio de Citogenética* del ECEMC comenzó a funcionar en enero de 1981, recibiendo muestras de los recién nacidos malformados incluidos en el registro y de sus familiares. Las muestras de sangre o de tejidos, procedentes de los centros colaboradores, se reciben por correo urgente en tubos especialmente preparados para este fin que son facilitados a todos los centros colaboradores.

Todas las muestras recibidas son cultivadas y procesadas para el estudio citogenético. Las muestras de linfocitos de sangre periférica son tratadas según el

protocolo diseñado por Moorhead y cols. (1960). Para los cultivos de explantos procedentes de tejidos como piel, pulmón, riñón, músculo, etc, se siguen diversos protocolos recogidos por Freshney en su libro (1987), y por último, para los cultivos celulares de condrocitos a partir de muestras de cartilago se sigue el protocolo diseñado por nosotros (Urioste, 1993).

El laboratorio de Citogenética funciona en estrecha relación con la Sección de Epidemiología y con el Grupo Periférico del ECEMC, de modo que el intercambio de información es constante. El laboratorio recibe la información sobre los defectos que presentaba el recién nacido de la Sección encargada de la información clínica. Del Grupo Periférico recibe los datos referentes a la evolución del paciente. Los resultados de los estudios citogenéticos se comunican a la Sección de Epidemiología, que los incluye en el protocolo de recogida de la información como un dato más de la historia del recién nacido. El informe con el resultado del cariotipo también es enviado al médico responsable del Grupo Periférico, que se encarga de transmitirlo a los padres del paciente.

1.3.- Análisis clínico en el ECEMC. Definición y preparación del material utilizado.

Los recién nacidos con defectos congénitos de la base de datos del ECEMC, son clasificados según la metodología de análisis clínico seguida por el Grupo Coordinador. Esta metodología tiene por objeto la formación de grupos homogéneos desde un punto de vista clínico, o desde una posible perspectiva etiológica y/o patogénica. Estos grupos constituyen el material de trabajo sobre el que se realizan los diversos tipos de análisis, comparaciones, etc. A continuación resumimos el

proceso seguido en el análisis clínico de los niños con defectos congénitos, ya que su comprensión es fundamental para la interpretación de los resultados.

El primer paso en el proceso de clasificación de los recién nacidos con defectos congénitos, consiste en la codificación de todos y cada uno de los defectos, mayores y/o menores, que presenta el niño, utilizando para ello una modificación de la *Clasificación Internacional de Enfermedades (O.M.S.) 8ª revisión* (1968), a la que se ha añadido un quinto dígito, y a veces un sexto, con el objetivo de obtener una mayor especificidad.

En segundo lugar, se asigna un código al conjunto de defectos que presente el recién nacido. Este código se decide tras un detenido análisis del patrón global de defectos (Martínez-Frías y Urioste, 1993). Este sistema de codificación directamente clasifica a los niños en diferentes niveles en función de los defectos congénitos que presenten. En un primer nivel, los niños quedan incluidos en alguno de los tres grupos principales, que son:

- 1.- *AISLADOS*: cuando el recién nacido presenta un único defecto congénito.
- 2.- *POLIMALFORMADOS*: cuando el recién nacido presenta varios defectos congénitos que constituyen un cuadro en el que no se reconoce un síndrome.
- 3.- *SINDROMES*: cuando el patrón de defectos congénitos se corresponde con el de un síndrome conocido.

Un segundo nivel de la clasificación permite el establecimiento de ciertos subgrupos sobre la base de una semejanza clínica o patogénica (Tabla 11). Así, dentro de los tres grupos principales que acabamos de definir, existen los siguientes subgrupos:

TABLA 11

CLASIFICACION DE LOS RECIEN NACIDOS CON DEFECTOS CONGENITOS SEGUN EL TIPO DE PRESENTACION CLINICA

AISLADOS:	Aislados sensu estricto Un defecto mayor + un defecto menor Secuencias malformativas Secuencias disruptivas Secuencias deformativas
POLIMALFORMADOS:	Defectos de Zona de Desarrollo Asociaciones Complejos Polimalformados con sólo defectos menores Polimalformados sensu estricto Polimalformados con sospecha de síndrome
SINDROMES:	Cromosómicos Genes contiguos-microdelección Amplificación de triplete Recesivos Dominantes Ligados al X dominantes Ligados al X recesivos Génicos de etiología no definida De etiología desconocida Embriofetopatías

1.- Dentro del grupo de los recién nacidos *AISLADOS*, existen cinco subgrupos específicos:

1.1.- *AISLADOS SENSU E STRICTO*: cuando el niño sólo presenta un defecto congénito, por ejemplo un *labio leporino*.

1.2.- *UN DEFECTO CONGENITO MAYOR MAS UNO MENOR*: cuando el niño además de un defecto congénito mayor, presenta uno menor que consideramos poco importante. Por ejemplo, un niño que presente una *gastrosquisis* y un *angioma plano*

en un brazo de un tamaño inferior a 1 cm. Este grupo tiene unas características especiales ya que cuando se pretende analizar el defecto mayor (en el ejemplo anterior la gastrosquisis) estos niños van a ser considerados como *aislados*, mientras que cuando se pretenda estudiar el defecto menor, el angioma plano inferior a 1 cm, este grupo será incluido dentro de los *polimalformados*.

1.3.- *SECUENCIAS MALFORMATIVAS*: cuando el niño presenta uno o varios defectos congénitos, todos ellos secundarios a otro que fue el que dió lugar al resto de modo secuencial (Smith, 1982). Un ejemplo de secuencia malformativa sería la del niño que presenta una *espina bífida*, *pies zambos* e *hidrocefalia*. Tanto la hidrocefalia como los pies zambos se produjeron como consecuencia de la lesión del tubo neural, por ello se consideran defectos secundarios a la espina bífida. De modo que el recién nacido debe considerarse como con un sólo defecto congénito, la espina bífida.

1.4.- *SECUENCIAS DISRUPTIVAS*: se trata de aquellos niños que teniendo un desarrollo embrionario y fetal aparentemente normal, en un momento determinado de la gestación, actuó sobre ellos un agente externo que produjo la destrucción de determinadas estructuras (Smith, 1982; Spranger y cols., 1982). Por ejemplo, un recién nacido con diversas amputaciones producidas por *bridas amnióticas*.

1.5.- *SECUENCIAS DEFORMATIVAS*: se incluyen aquí todos aquellos niños que presentan un cuadro clínico formado exclusivamente por *deformaciones* (Graham, 1988). Dichas deformaciones pueden ser consecuencia de un agente externo conocido, por ejemplo, un *mioma uterino* o un *útero bicornes*, o bien producidas por factores no conocidos.

2.- Dentro del grupo de los *POLIMALFORMADOS*, el sistema de clasificación pretende la identificación de ciertos patrones malformativos que integran el cuadro clínico global del paciente. El reconocimiento de estos patrones facilita la realización de determinados análisis encaminados a averiguar las causas de los defectos congénitos. Los subgrupos que hemos estructurado entre los polimalformados son:

2.1.- DEFECTOS DE ZONA DE DESARROLLO (DZD): un DZD se define como un conjunto de varios defectos, que se presentan en un recién nacido, derivados de la alteración de una *zona de desarrollo*, los cuales podrían ser interpretados como el resultado de una respuesta coordinada de dicha zona o unidad de desarrollo, a un agente o agentes causales (Opitz y cols., 1986). Por consiguiente, la zona de desarrollo se define como una parte autorganizativa del embrión en la que el desarrollo es espacial, sincrónica y jerarquizadamente coordinado (Opitz, 1993). La presencia de un potencial agente en un momento en el que la zona de desarrollo es susceptible a su acción, puede provocar la alteración de dicha zona y, consecuentemente, la aparición de anomalías en todas las estructuras corporales, o en algunas (dependiendo del momento y de la virulencia o intensidad del agente), que derivan de esa zona de desarrollo. Ejemplos de defectos de zonas de desarrollo son la *holoprosencefalia* y la *extrofia de cloaca*.

En nuestro registro incluimos en DZD aquellos niños que tienen al menos dos defectos congénitos afectando a una zona de desarrollo que previamente hemos definido. Trabajamos con DZD que pudieramos llamar "clásicos", que son aquellos cuyo espectro malformativo está bien definido en la literatura, como podrían ser los DZD de sistema nervioso central-holoprosencefalia (Opitz y Gilbert, 1982; Wilson y cols., 1986), disgenesia caudal (Gardner y Nelson, 1986), primeros arcos (Toriello y cols., 1985), acrorrenal (Curran y Curran, 1972), columna (Martínez-Frías y Urioste, 1993), línea media (Toriello y Higgins, 1985), etc. Pero al mismo tiempo utilizamos

otros DZD con un sentido más amplio al definido en la literatura especializada. Por ejemplo, dentro de los DZD de corazón o riñón y vías urinarias, incluimos como parte de la alteración de esa zona un número mayor de defectos al que se contempla en la literatura. Esta sistemática facilita la labor de investigación al tener grupos bien definidos que en el momento en el que proceda, pueden separarse o agruparse, si el avance de los conocimientos así lo aconseja. Este mismo criterio nos ha conducido al tratamiento de grupos de defectos afectando a las articulaciones, al aparato genital, al aparato digestivo, o a los ojos, como hipotéticos DZD individuales.

2.2.- ASOCIACIONES: son un conjunto de defectos congénitos que tienden a ocurrir juntos en un mismo niño, con una frecuencia superior de la que cabría esperar por azar. El término asociación es sinónimo de **sintropía**, que es un concepto que se refiere a anomalías relacionadas sólo estadísticamente, y no patogénica o causalmente (Opitz, 1993). Esta relación estadística no quita sentido biológico a las asociaciones, y es más, pueden llegar a ser diagnósticos legítimos en un niño o en un feto, pero siempre teniendo presente, que las asociaciones parecen ser causalmente inespecíficas, es decir, heterogéneas, siendo esta su mayor diferencia con los síndromes. Las asociaciones tienden a ser designadas por acrónimos contruidos con las iniciales de los defectos que se incluyen en la asociación. Así por ejemplo, la asociación VACTERL (Lubinsky, 1986) es aquella que incluye defectos **V**ertebrales, **A**tresia **A**nal, **C**ardiopatías, **F**ístula **T**raqueo**E**sofágica, defectos **R**enales y defectos de extremidades (del inglés "**L**imbs anomalies"). Otras asociaciones son la de CHARGE (Pagon y cols., 1981) (**C**oloboma, cardiopatía ("**H**earth disease"), **A**tresia de coanas, **R**etraso del crecimiento y del desarrollo, anomalías **G**enitales, y anomalías de la oreja ("**E**ar anomalies")), y la SCHISIS constituida por un conjunto de defectos que tienen en común la alteración del proceso embrionario de cierre o de unión que caracteriza a ciertas estructuras corporales. En concreto los defectos que se incluyen

dentro de la asociación *SCHISIS* son el onfalocele, las fisuras labiales, los defectos del tubo neural, y la hernia diafragmática (Czeizel, 1981).

2.3.- *COMPLEJOS*: son conjuntos de defectos de diferentes estructuras somáticas, las cuales mantienen una relación de vecindad durante el desarrollo embrionario. Es evidente, que algún factor adverso debe alterar simultáneamente todas estas estructuras, dada su proximidad geográfica (Aase, 1992). Ejemplos de complejos son la *microsomía hemifacial* o la *sirenomelia*.

2.4.- *POLIMALFORMADOS CON SOLO DEFECTOS MENORES*: se pretende identificar aquí aquellos niños que si bien no tienen ningún defecto mayor, sí presentan anomalías leves o rasgos dismórficos, que pudieran ser la manifestación de un cuadro sindrómico que pudiera expresarse con mayor gravedad en el desarrollo posterior del niño.

2.5.- *SOSPECHAS DE SINDROMES*: se incluyen en este grupo aquellos niños con múltiples defectos en los cuales identificamos un probable síndrome conocido, pero que por falta de la información complementaria necesaria, no hemos podido llegar a confirmar. El objetivo de tener identificado a este grupo de niños, es el de poder analizarlos, si las circunstancias lo requieren, de forma conjunta o separadamente del resto de los *polimalformados sensu stricto*.

2.6.- *POLIMALFORMADOS SENSU ETRICTO*: pertenecen a este subgrupo todos aquellos recién nacidos con múltiples defectos congénitos en los que no hemos podido reconocer ningún síndrome o no hemos podido incluir en alguno de los subgrupos anteriormente comentados.

3.- En el grupo de niños diagnosticados con un *SINDROME* pueden ser identificados, a través de un código específico, los que pertenecen a cada una de las siguientes categorías:

- 3.1.- Síndromes cromosómicos.*
- 3.2.- Síndromes de genes contiguos-microdelección.*
- 3.3.- Síndromes por amplificación de tripletes repetitivos.*
- 3.4.- Síndromes autosómicos dominantes.*
- 3.5.- Síndromes autosómicos recesivos.*
- 3.6.- Síndromes ligados al X dominantes.*
- 3.7.- Síndromes ligados al X recesivos.*
- 3.8.- Síndromes génicos de etiología no bien definida.*
- 3.9.- Síndromes de etiología desconocida.*
- 3.10.- Embriofetopatías.*

Es importante reseñar que dentro de todos los polimalformados y síndromes, pertenezcan al subgrupo que pertenezcan, están identificados con códigos específicos, aquellos casos en los que, dentro del patrón clínico global, pudimos reconocer grupos de defectos que forman un DZD, una asociación, una secuencia, etc. Es posible, por tanto, que formando parte del cuadro clínico global de un niño con una trisomía 18, podamos identificar un subgrupo de defectos que eran secuencia de otro, o que componían uno o varios DZD o una asociación específica, etc.

Esto permite estudiar no sólo defectos, sino patrones de defectos en las distintas presentaciones clínicas. Por ejemplo, es factible analizar el comportamiento de un DZD como la holoprosencefalia, en polimalformados que sólo presentan holoprosencefalia, en polimalformados sensu estricto en los que se ha identificado una holoprosencefalia, y en todos los subgrupos de síndromes creados. Podemos

saber que frecuencia y que especificidad tiene, o con que defectos se combina la holoprosencefalia en síndromes cromosómicos, en síndromes recesivos, dominantes, ambientales, etc.

1.4.- Cobertura del programa y población estudiada.

El ECEMC comenzó a funcionar en abril de 1976. Durante estos 16 años (abril de 1976 - Junio de 1992), se han controlado **985.810 recién nacidos vivos**, de los que **19.530** presentaron defectos congénitos (**casos**) y **19.226** fueron elegidos como **controles** (Tabla 12). De los 19.530 casos, 14.930 recién nacidos fueron considerados como aislados y 4.600 como polimalformados. Del total de casos, 1.973 tenían realizado el estudio citogenético (442 aislados y 1.531 polimalformados).

La vigilancia y el análisis de los **recién nacidos muertos** se viene realizando en el ECEMC desde **Enero de 1980**. Desde esa fecha hasta Junio de 1992, han sido controlados 6.557 recién nacidos muertos de los que 339 presentaron defectos congénitos.

Como se ha comentado anteriormente, el laboratorio de citogenética del ECEMC comenzó a funcionar en Enero de 1981. Desde esa fecha hasta Junio de 1992 han sido controlados **781.544 recién nacidos vivos** (de los que 15.891 fueron malformados y 15.587 controles). Esta es la cifra sobre la que se efectuará el cálculo de la cifras de frecuencia. Entre esta población de recién nacidos vivos con defectos congénitos, **31 casos** presentaron **trisomía 13 libre** y homogénea y **6 casos trisomía 13 por translocación robertsoniana** con otro cromosoma del grupo D, y **81 casos** presentaron **trisomía 18 libre** y homogénea. En el análisis clínico de las trisomías

incluiremos además **6 casos de trisomía 18** detectados en recién nacidos muertos. No se detectó ninguna trisomía 13 entre los recién nacidos muertos.

TABLA 12	
MATERIAL UTILIZADO (Período: Enero de 1981 - Junio de 1992)	
Total de nacimientos controlados	781.544
Total de RNV con defectos congénitos	15.891
Total de controles seleccionados	15.587
Total de casos con trisomía 13 libre	31
Total de casos con trisomía 13 por translocación	6
Total de casos con trisomía 18 libre en vivos	81
Total de casos con trisomía 18 libre en muertos	6

Todos los casos fueron diagnosticados por estudio citogenético que incluía estudio convencional y, al menos, bandas G. Veintidos casos de trisomía 13 (59,4%) y 44 casos de trisomía 18 (50,5%), fueron estudiados en el laboratorio de citogenética del ECEMC. El resto de los cariotipos fueron realizados en su mayoría en las unidades de Genética de los hospitales colaboradores en los que nació el paciente.

En los casos de trisomía 18 el cariotipo fue siempre 47, XX o XY, +18, excepto en un caso (nº 68) que además del cromosoma 18 extra, presentaba una translocación robertsoniana, aparentemente balanceada, entre un cromosoma 14 y un 15, de origen materno [46 XX, -14, -15, +18, +t (14q;15q)_{mat}]. Igualmente en los casos con trisomía 13 libre, el cariotipo fue siempre 47, XX o XY, +13, con la excepción de un caso (nº 31) que además del cromosoma extra presentaba una translocación recíproca,

aparentemente balanceada, entre un cromosoma 1 y un 21 de procedencia no determinada [47, XX, +13, t (1;21)]. Los cariotipos de los casos de trisomía 13 por translocación fueron los siguientes:

Caso nº 32: 46, XX, -14, +t (13p;14q). Padres con cariotipos normales.

Caso nº 33: 46, XY, -13, +t (13p;13q). Padres no estudiados citogenéticamente.

Caso nº 34: 46, XX, -15, +t (13;15)(p11;q11). Padres consanguíneos y ambos portadores de t(13;15).

Caso nº 35: 46, XX, -13, +t (13q;13q). Padres con cariotipos normales.

Caso nº 36: 46, XY, -14, +t (13;14)(p11;q13). Padres con cariotipos normales.

Caso nº 37: 46, XX, -14, +dic (13;14)(p11;p11)_{mat}. Padre cariotipo normal.

El 21,6% (8/37) de las trisomías 13 y el 25,2% (22/87) de las 18, disponían de información procedente de la necropsia.

1.5.- Hospitales colaboradores.

Durante el periodo que abarca el presente estudio, colaboraron **87 hospitales**, distribuidos en **43 de las 54 provincias** españolas, que aportaron datos procedentes de las **17 Comunidades Autónomas**. La relación de estos hospitales puede observarse en la Tabla 13.

TABLA 13

RELACION DE LOS HOSPITALES QUE APORTARON DATOS AL PRESENTE ESTUDIO

Hospital General. ALBACETE.
Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz).
Hospital General Básico. ANTEQUERA (Málaga).
Hospital de "San Agustín". AVILES (Asturias).
Hospital Materno Infantil. BADAJOZ.
Hospital de la Seguridad Social. BARBASTRO (Huesca).
Casa de la Maternidad de la Diputación de Barcelona. BARCELONA.
Instituto Dexeus. BARCELONA.
Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya).
Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO (Vizcaya).
Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya).
Hospital "General Yagüe". BURGOS.
Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba).
Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES.
Residencia Sanitaria "Fernando Zamacola". CADIZ.
Hospital Comarcal "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DE NARCEA (Asturias).
Residencia Sanitaria "Santa María de Rosell". CARTAGENA (Murcia).
Hospital "Nuestra Señora de Alarcos". CIUDAD REAL.
Hospital Comarcal de Jarrio. COAÑA (Asturias).
Hospital Materno Infantil "Enrique Sotomayor. CRUCES-BARAKALDO (Vizcaya).
Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA.
Hospital Comarcal "Marina Alta". DENIA (Alicante).
Residencia Sanitaria de Elche. ELCHE (Alicante).
Residencia Sanitaria "Arquitecto Marcide". EL FERROL (LA Coruña).
Hospital Comarcal. FIGUERAS (Gerona).
Hospital "Francisco de Borja". GANDIA (Valencia).
Hospital General "Dr. Trueta". GERONA.
Hospital Universitario de Getafe. GETAFE (Madrid).
Centro Materno Infantil del Hospital "Virgen de las Nieves". GRANADA.
Hospital General del Insalud. GUADALAJARA.
Hospital Insular "Ntra. Sra. de los Reyes". HIERRO (Canarias).
Hospital "Manuel Lois García". HUELVA.
Hospital General "San Jorge". HUESCA.
Hospital de la Seguridad Social. JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz).
Hospital "Teresa Herrera". LA CORUÑA.
Hospital "José María Guerra Zunzunegui". LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz).
Hospital "Virgen de los Volcanes". LANZAROTE (Canarias).
Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (Canarias).
Residencia Sanitaria "Virgen Blanca". LEON.
Hospital "Arnau de Vilanova". LERIDA.
Hospital "San Millán". LOGROÑO.
Hospital "Rafael Mandez". LORCA (Murcia).
Residencia Sanitaria "Hermanos Pedrosa Posada". LUGO.
Instituto de Obstetricia y Ginecología del hospital "Gregorio Marañón". MADRID.
Hospital "12 de Octubre". MADRID.

TABLA 13 (cont.)

RELACION DE LOS HOSPITALES QUE APORTARON DATOS AL PRESENTE ESTUDIO

Fundación "Jiménez Díaz". MADRID.
Hospital Militar Central "Gómez Ulla". MADRID.
Maternidad de "Santa Cristina". MADRID.
Hospital "Virgen de Monte Toro". MAHON (Balears).
Residencia Sanitaria "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real).
Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid).
Hospital General Básico. MOTRIL (Granada).
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". MURCIA.
Hospital "Sant Jaume". OLOT (Gerona).
Hospital Materno Infantil "Infanta Elena". ORENSE.
Hospital de Asturias. OVIEDO.
Hospital General "Río Carrión". PALENCIA.
Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra).
Hospital "Montecelo". PONTEVEDRA.
Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO (Córdoba).
Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real).
Hospital "Sant Joan". REUS (Tarragona).
Hospital "Valle del Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias).
Hospital Naval de "San Carlos". SAN FERNANDO (Cádiz).
Hospital "Nuestra Señora de Aranzazu". SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa).
Hospital "Ntra. Sra. de la Candelaria". STA. CRUZ DE TENERIFE (Canarias).
Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". SANTANDER.
Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia).
Complejo Hospitalario. SEGOVIA.
Fundació Sant Hospital. SEO DE URGEL (Lérida).
Hospital Universitario "Virgen del Rocío". SEVILLA
Residencia Sanitaria de la S. S. "Nuestra Señora del Prado". TALAVERA (Toledo).
Hospital "Mutua de Tarrasa". TARRASA (Barcelona).
Hospital General de Teruel "Obispo Polanco". TERUEL
Hospital "Virgen de Salud". TOLEDO.
Hospital "Virgen de la Cinta". TORTOSA (Tarragona).
Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad Real).
Hospital "Dr. Pesset". VALENCIA.
Hospital Comarcal "La Fé". VALENCIA.
Hospital "Río Hortega". VALLADOLID.
Hospital Universitario. VALLADOLID.
Hospital Xeral. VIGO (Pontevedra).
Clínica Materna "Nuestra Señora de la Esperanza". VITORIA (Alava).
Hospital "Ortiz de Zárate". VITORIA (Alava).
Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia).
Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA.
Hospital Comarcal "Nuestra Señora de la Antigua". ZUMARRAGA (Guipúzcoa).

2.- METODOS.

2.1.- Selección de los casos.

Todos los casos fueron seleccionados por presentar un *cromosoma 13 o un cromosoma 18 extra y libre en el estudio citogenético*, excepto los seis casos incluidos en el estudio clínico de la trisomía 13 en los que la alteración era producto de una translocación robertsoniana.

El cariotipo fue realizado siempre en *linfocitos de sangre periférica*, menos en tres casos de trisomía 18, en los que, en dos de ellos fue realizado intraútero por funiculocentesis (nº 41 y 42), y en el caso restante el cariotipo se hizo a partir de cultivo de fibroblastos (nº 30).

El estudio citogenético se realizó en todos los casos mediante *tinción convencional* con Giemsa y *bandeo G* (Seabright, 1971), habitualmente con *cromosomas prometafásicos* (Yunis, 1976). Otras técnicas de bandeo, como *C* (Arrighi y Hsu, 1971), *Ag-NOR* (Matsui y Sasaki, 1973), *Q* (Caspersson y cols., 1970), *R* (Verma, 1982), etc, fueron utilizadas en casos particulares en los que se deseaba poner de manifiesto ciertas regiones cromosómicas, o precisar una determinada variante cromosómica.

2.2.- Selección de los controles.

Uno de los diseños más útiles para la identificación de factores de riesgo en patologías poco frecuentes, como los defectos congénitos, son los de *tipo caso-control*. Este tipo de estudios proporciona estimadores precisos y tests con gran poder

para el establecimiento de relaciones causales. Como se explicó en el apartado de Material, *los casos y los controles han sido seleccionados por sexo, momento y lugar de nacimiento*. Esta selección implica tener que efectuar un tipo específico de análisis que se denomina *análisis apareado*, lo que obliga a la comparación de los casos con sus propios controles.

Sin embargo, cuando se estudia un defecto congénito muy poco frecuente, la muestra de casos y el número de controles de que vamos a disponer, van a ser, generalmente, muy pequeños, por lo que no tendremos suficiente poder estadístico para ser capaces de detectar una posible asociación.

Con el objetivo de aumentar el poder de la muestra y efectuar el análisis en la forma clásica del estudio caso-control, hemos seleccionado para cada caso todos aquellos *controles nacidos en el mismo hospital* en un periodo de tiempo predefinido (*45 días antes y 45 días después del caso*). No existen argumentos objetivos para considerar que estos niños no cumplen las características que deben definir a un control, ya que corresponden al mismo hospital, y a un periodo de tiempo durante el que se puede asumir que no se deben haber producido grandes variaciones en los factores etiológicos (Breslow y Day, 1980; Kleimbaun y Lawrence, 1980; Armitage y Berry, 1987; Rothman, 1987). Estos controles han sido utilizados en el análisis de todas las variables y factores de riesgo, excepto las que a continuación se señalan. En el análisis de los datos de la placenta y del cordón, se han incluido el total de controles de la base de datos del ECEMC, ya que en estos casos el análisis no va a mejorar por mantener los controles apareados por circunscripciones geográficas y temporales, y sin embargo, se consigue aumentar el poder de la muestra. Por otra parte, dado que el sexo es uno de los criterios de selección del análisis apareado de los controles, para el estudio de la proporción sexual hemos utilizado la proporción de sexos del

total de la población de recién nacidos controlados por el ECEMC, de la cual se han extraído los casos.

Como no conocemos la edad del total de las madres de todos los nacimientos controlados, utilizamos las distribuciones observadas para esa variable en la población total de controles, para realizar una extrapolación al total de las madres de los nacimientos controlados. La metodología es como sigue: si entre los 19.226 controles del ECEMC había 858 madres con 21 años de edad, es decir, el 4,463%, calculamos a que cifra corresponde este porcentaje en 966.280 (ésto es, los 985.810 nacimientos controlados menos los 19.530 malformados), y obtenemos 43.125 como estimación del número de madres con 21 años del total de la población de nacimientos sanos. A esta cifra le sumamos las 908 madres de 21 años de edad que hay entre el total de malformados y obtenemos 44.033 que corresponde a la estimación de la población de madres con 21 años sobre el total de nacimientos controlados. Efectuamos este mismo cálculo para cada año de edad materna o para cada intervalo de edad materna.

2.3.- Métodos estadísticos.

2.3.1.- Análisis de los factores de riesgo.

En los estudios caso-control, el sistema de análisis más general para identificar la relación entre un defecto congénito y un determinado factor (con el que se sospecha que pueda existir una relación causal), consiste en efectuar una *tabla de contingencia* 2 x 2, siempre que el factor y el defecto estén dicotómicamente clasificados, es decir, presencia o ausencia del defecto y presencia o ausencia del factor. Un ejemplo de tabla de contingencia 2 x 2 es:

FACTOR EN ESTUDIO:	SI	NO	TOTAL
CASOS	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>n₁</i>
CONTROLES	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>n₀</i>
TOTAL	<i>m₁</i>	<i>m₀</i>	<i>N</i>

A partir de esta tabla, el riesgo muestral se estima mediante *la razón de los productos cruzados* ($OR = \text{"Odds ratio"}$), que nos ofrece una aproximación al *riesgo relativo* o *poblacional*. La razón de los productos cruzados (OR) sería:

$$OR = \frac{a \times d}{c \times b}$$

En general, el valor que obtenemos en este tipo de análisis es un *valor muestral*. Si queremos saber si ese valor se debe al azar o constituye una característica propia de la población expuesta, se elabora la *hipótesis de no relación* (o de no diferencias), a la que se denomina *hipótesis nula* (H_0). El test para la hipótesis nula (H_0) de no asociación poblacional ($OR \text{ poblacional} = 1$) se realiza utilizando la aproximación normal para la distribución de casos expuestos (*a*) cuando los valores esperados bajo esa H_0 son superiores a 5. Esto es:

$$\chi^2 = \frac{(N-1) (ad - bc)^2}{n_1 \times n_0 \times m_1 \times m_0}$$

Si la tabla 2 x 2 estudiada contuviera valores esperados inferiores a cinco se aplica el *test exacto de Fisher*, que utiliza la distribución hipergeométrica para calcular la probabilidad de presentación de la tabla y de cualquier otra más extrema respecto a la H_0 .

A partir del OR muestral calculamos el *intervalo de confianza* para el valor poblacional. Cuando no son necesarios límites exactos utilizaremos el método de Miettinen (Miettinen, 1985), que es de cálculo sencillo. Generalmente estimaremos el *intervalo exacto*, que utiliza cálculos iterativos bastante más complejos (Armitage, 1978). El intervalo de confianza nos ofrece la amplitud de la variabilidad del efecto, que está relacionada con el tamaño muestral. El intervalo de confianza está relacionado con el valor del *nivel de confianza*, que se expresa generalmente, en forma de porcentaje. Así por ejemplo, si establecemos un nivel del 95%, el intervalo de confianza se constituirá con una amplitud suficiente como para tener un 95% de posibilidades de contener en su interior el valor poblacional del parámetro objeto del estudio.

Para los tests realizados a posteriori, ésto es, sin hipótesis previa de causalidad o relación, utilizaremos el test más restrictivo de *Bonferroni* (Martín Andrés y cols., 1993).

2.3.2.- Factores con más de dos niveles.

Para factores con más de dos niveles, por ejemplo *K niveles*, se comprobó la hipótesis nula de incidencia poblacional en todos los niveles, utilizando la distribución *Ji-cuadrado* con *K-1 grados de libertad*. Esta misma prueba se usó para comparar dos distribuciones de frecuencia con K clases cada una, ya que la hipótesis nula coincide en ambos planteamientos.

Cuando el factor en cuestión era claramente cuantitativo y se quería estudiar con detalle el perfil de variación de los "ODDs" entre sus niveles, se utilizaron *modelos de regresión logística* que permitían identificar *ORs constantes* entre niveles contiguos (modelo lineal), o de *ORs variables* (grados superiores de regresión). Esta técnica

también permite incorporar otros factores cuantitativos de predicción que pudieran confundir el efecto del principal e interaccionar con él.

2.3.3.- Otros métodos estadísticos.

La mayoría de los métodos estadísticos utilizados en este trabajo, se refieren al análisis de datos caso-control, si bien también se han empleado métodos de uso general cuando la información así lo requería. Para comparar una media muestral versus una poblacional se utilizó la distribución *t de Student*, si se podía asumir que la variable en estudio tenía distribución normal en la población.

2.4.- Variables incluidas en el análisis.

De los datos contenidos en los protocolos de recogida de la información del ECEMC, y teniendo presente que vamos a trabajar siempre sobre *el total de datos especificados*, es decir, no contabilizando aquellos casos en los que no está especificada una determinada variable, fueron seleccionadas para su análisis una serie de variables, que se expondremos seguidamente y que se describen en la Tabla 14. Una vez codificada y verificada toda la información referida a las variables seleccionadas, se introdujo en un ordenador IBM PS/2. Fue procesada utilizando programas específicamente confeccionados en el ECEMC, además de los paquetes STATISTICS, EPI - INFO V.3, y SPSS. Las variables seleccionadas fueron las siguientes:

- **Sexo**: varón, hembra o intersexo.
- **Peso**: en gramos.

- **Edad gestacional:** a partir de las fechas de la última menstruación y del nacimiento del niño, se crea esta variable, que se mide en semanas.
- **Supervivencia:** definida a los tres días de vida.
- **Peso de la placenta:** en gramos.
- **Longitud del cordón umbilical:** en centímetros.
- **Líquido amniótico:** polihidramnios u oligoamnios.
- **Edad materna.**
- **Edad paterna.**
- **Escolaridad de la madre:** se han establecido cinco niveles de escolaridad, en función de los estudios realizados por la madre: *Nivel 1:* madres analfabetas o que leen y escriben pero sin otra escolaridad; *Nivel 2:* madres con estudios primarios completos o incompletos; *Nivel 3:* madres con graduado escolar o BUP incompleto; *Nivel 4:* madres con BUP completo, Secretariado o Formación Profesional, y *Nivel 5:* madres con estudios universitarios completos o incompletos.
- **Consanguinidad entre los padres:** hemos establecido dos niveles: padres no consanguíneos y padres consanguíneos en cualquier grado.
- **Problemas de fertilidad de la pareja:** mediante una pregunta directa a la madre sobre si cree que concibe fácil o no.
- **Estudios de fertilidad realizados a la madre.**
- **Estudios de fertilidad realizados al padre.**
- **Número de embarazos.**
- **Utilización de anticonceptivos:** consideramos aquellas madres en las que el distanciamiento con el embarazo anterior al propósito se realizó utilizando algún método anticonceptivo y por tanto, el distanciamiento no fue espontáneo. En las primigestas consideramos si han utilizado métodos anticonceptivos desde el inicio de las relaciones sexuales actuales de la madre.

- **Utilización de anovulatorios:** definiendo esta variable como el último método anticonceptivo utilizado por la madre desde el embarazo anterior o desde el inicio de las relaciones sexuales actuales.
- **Metrorragia:** la presencia o no de metrorragia en cualquier momento de la gestación, sin considerar la intensidad de la misma.
- **Grupos sanguíneos de los padres:** grupos A, B, AB y O
- **Grupo sanguíneo del recién nacido.**
- **Factores Rh de los padres:** positivo o negativo.
- **Factor Rh del recién nacido.**
- **Regularidad de las menstruaciones:** mediante una pregunta directa a la madre si tiene o no las menstruaciones regulares.
- **Menarquia:** edad de la menarquia en años.
- **Antecedentes familiares de malformaciones.**
- **Hermano anterior con defectos congénitos.**
- **Enfermedades crónicas maternas:** consideradas globalmente.
- **Diabetes crónica materna.**
- **Hipertensión crónica materna.**
- **Epilepsia materna.**
- **Cardiopatía materna.**
- **Asma materno.**
- **Otras enfermedades crónicas maternas.**
- **Tabaquismo materno:** consumo de tabaco durante cualquier momento de la gestación.
- **Consumo materno de alcohol:** en cualquier momento de la gestación.
- **Consumo materno de cafeína:** en cualquier momento de la gestación.

TABLA 14

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES ANALIZADAS

VARIABLES	UNIDADES	TIPO	CLASES
Alcohol	Grados	Numérica	Media
Anovulatorios	Sí, No	Binaria	Sí, No
Antecedentes de defectos	Sí, No	Binaria	Sí, No
Anticonceptivos	Sí, No	Binaria	Sí, No
Asma	Sí, No	Binaria	Sí, No
Cafeína	Sí, No	Binaria	Sí, No
Cardiopatía	Sí, No	Binaria	Sí, No
Consanguinidad	Sí, No	Binaria	Sí, No
Diabetes	Sí, No	Binaria	Sí, No
Edad gestacional	Semanas	Numérica	<27, 28-29,..., >44
Edad materna	Años	Numérica	<19, 20-24, 25-29,..., >44
Edad paterna	Años	Numérica	<19, 20-24, 25-29,..., >44
Enf. crónicas	Sí, No	Binaria	Sí, No
Epilepsia	Sí, No	Binaria	Sí, No
Escolaridad	1-5	Cualitativa	1-5
Est. fertilidad madre	Sí, No	Binaria	Sí, No
Est. fertilidad padre	Sí, No	Binaria	Sí, No
Factor Rh	+, -	Binaria	+, -
Grupo sanguíneo	A,B,AB,O	Cualitativa	A,B,AB,O
Hermano malformado	Sí, No	Binaria	Sí, No
Hipertensión	Sí, No	Binaria	Sí, No
Longitud del cordón	Centímetros	Numérica	Media
Menarquia	Años	Numérica	Media
Reg. menstruaciones	Sí, No	Binaria	Sí, No
Metrorragia	Sí, No	Binaria	Sí, No
Número de embarazos	Ordinal	Numérica	1, 2, 3+
Oligoamnios	Sí, No	Binaria	Sí, No
Otras enf. crónicas	Sí, No	Binaria	Sí, No
Peso ⁽¹⁾	Gramos	Numérica	<999, 1.000-1.499,...,4.500-4.999
Peso de la placenta	Gramos	Numérica	Media
Polihidramnios	Sí, No	Binaria	Sí, No
Problemas de fertilidad	Sí, No	Binaria	Sí, No
Sexo	V, H	Binaria	V, H
Supervivencia	Sí, No	Binaria	Sí, No
Tabaco	Cigarrillos	Numérica	Media

(1) Controlando por edad gestacional

Algunas de estas variables guardan relación entre sí, la cual debe ser tomada muy en cuenta a la hora de realizar el análisis, ya que podríamos estar obteniendo resultados no reales, producidos por posibles *efectos de confusión*. Hay que tener presente que si una variable *A* está relacionada con otra *B*, puede *confundir* la relación de esta última con la patología que estemos estudiando. Para que esto ocurra, la variable *A* ha de estar relacionada de alguna manera tanto con la patología como con la variable *B*. En la Tabla 14, describimos el tipo de variables incluidas en el análisis, así como las que van a ser controladas por la posible relación entre ellas.

RESULTADOS.

En primer lugar mostramos las cifras de *la frecuencia global* de las trisomías 13 y 18, en nuestro estudio. Seguiremos con los resultados aportados por el *análisis de las 36 variables* que se han comentado en el apartado de Material y Métodos, para terminar con el *análisis clínico* de los casos con trisomía 13 y 18.

1.- FRECUENCIAS GLOBALES.

La realización del estudio citogenético es imprescindible para poder llegar al diagnóstico de certeza de las trisomías y, consecuentemente, para el cálculo correcto de las cifras de frecuencia. El análisis citogenético no se realizó en los 781.544 recién nacidos vivos controlados por el ECEMC durante el periodo que abarca este estudio. El cariotipo ha sido realizado en 1.494 de los 15.891 recién nacidos que presentaron defectos congénitos en el momento del nacimiento. Del total de niños malformados detectados durante el periodo indicado, 3.853 presentaban un cuadro polimalformativo, siendo aproximadamente un tercio los que fueron estudiados citogenéticamente (1.494 pacientes). Todos los casos con trisomías fueron detectados entre estos pacientes con múltiples malformaciones. Si asumimos las mismas frecuencias que hemos hallado entre los 1.494 pacientes cariotipados, en los restantes polimalformados carentes del cariotipo, concluiríamos que las frecuencias de las trisomías 13 y 18 podrían llegar a ser 2,5 veces superiores (ya que el número total de polimalformados es 2,5 veces el de cariotipados). Sin embargo, ésta sería una estimación máxima ya que es improbable que en el grupo de polimalformados no cariotipados las trisomías presentaran la misma frecuencia. Probablemente en este grupo la frecuencia sería menor, ya que en la mayoría de las ocasiones, el cuadro clínico de las trisomías 13 y 18 es lo suficientemente llamativo como para sugerir la

indicación de estudio citogenético y, por tanto, es esperable encontrar una frecuencia superior entre el grupo de pacientes referidos para el análisis citogenético, que en el grupo en el que por diversos motivos, incluida una supuesta falta de indicación, no fué solicitado el cariotipo.

Por otra parte, a lo largo del tiempo se han producido disparidades en la práctica del estudio citogenético en los distintos hospitales incluidos en el programa, así como diferencias en la interrupción voluntaria de la gestación tras el diagnóstico prenatal. Esto unido al hecho de que una fracción importante de los niños polimalformados registrados carecen del mencionado estudio, consideramos que el análisis de las *distribuciones temporal, espacial, y temporo-espacial* de las frecuencias de las trisomías 13 y 18, aportaría una información metodológicamente muy discutible, ya que podría estar confundida por los factores que hemos comentado. Por ello nos limitaremos a realizar una estimación de los posibles límites inferior y superior, de las cifras de frecuencias globales de las trisomías 13 y 18 en nuestra población.

Como se comentó en el capítulo de Material y Métodos, el análisis citogenético comenzó en el ECEMC en Enero de 1981. Las cifras de frecuencia las hemos calculado sobre la población controlada desde aquella fecha hasta Junio de 1992, es decir, sobre un total de 781.544 recién nacidos vivos. La prevalencia total obtenida de la **trisomía 13** en nuestra muestra es de **0,4** por **10.000** recién nacidos vivos, con unos límites de confianza al 95% que oscilan entre 0,27 y 0,56. La prevalencia de la **trisomía 18** es de **1,04** por **10.000** con límites de confianza entre 0,82 y 1,29. No obstante, estas cifras hay que considerarlas como estimaciones mínimas ya que, como hemos comentado, sólo ha sido cariotipada una parte de los recién nacidos malformados.

Podemos, por tanto, establecer una cifra de frecuencia mínima y una máxima (2,5 veces superior) que serían **0,4 y 1 por 10.000**, para la trisomía 13, y **1,04 y 2,6 por 10.000 recién nacidos vivos**, para la trisomía 18. La cifra de la frecuencia en recién nacidos vivos de cada trisomía, probablemente estará situada en algún punto dentro de esta horquilla de valores. No obstante, las técnicas de diagnóstico prenatal y la ulterior posibilidad de interrupción de la gestación, están permanentemente modificando la prevalencia de las trisomías en recién nacidos.

Por otra parte, las diferencias tanto en el tiempo como en el espacio, en cuanto a las posibilidades técnicas para realizar el estudio citogenético, condiciona también variaciones en las frecuencias de las distintas anomalías cromosómicas que deben ser interpretadas, casi exclusivamente, como variaciones metodológicas. Todos estos aspectos imposibilitan el análisis de las frecuencias y su variación temporo-espacial.

2.- ANALISIS DE VARIABLES.

2.1.- Características de la pareja.

2.1.1.- Edad materna.

El análisis de esta variable es prácticamente obligado en los estudios sobre alteraciones cromosómicas, en especial en trisomías autosómicas. La *edad materna* como hemos señalado repetidas veces en la Introducción, es la única variable que se ha asociado constantemente con la aparición de las trisomías 13 y 18. Además, esta asociación puede afectar la relación con otras variables, tales como la *edad paterna* y el *orden gestacional*, que deben ser analizadas conjuntamente.

Abordaremos el análisis de la edad materna en primer lugar desde una perspectiva global, para seguir con la distribución por quinquenios de edad materna, y terminar con la distribución por cada año de edad materna.

2.1.1.1.- Análisis global.

En la Tabla 15 se muestran los resultados de la comparación de las medias de las edades maternas de los niños con trisomía 13 y de sus controles. En dicha tabla se indica el número de casos y controles, la media de las edades maternas y la desviación estandar (*DE*). Como podemos observar, las diferencias entre las medias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

TABLA 15. TRISOMIA 13.**COMPARACION DE LAS MEDIAS DE EDAD MATERNA.**

	Nº de casos	Media	DE	<i>t= 5,16 p<< 0,001</i>
Trisomía 13	31	32,6	7,0	
Controles	468	27,5	5,2	

En la Tabla 16 se observa que también para la trisomía 18, la media de la edad materna difiere de la media de la edad de las madres de los niños seleccionados como controles ($p << 0,001$).

En las dos trisomías la media de edad materna es similar, situándose algo más de cinco años por encima de la media de edad de las madres de controles.

TABLA 16. TRISOMIA 18.**COMPARACION DE LAS MEDIAS DE EDAD MATERNA.**

	Nº de casos	Media	DE	<i>t= 8,11 p<< 0,001</i>
Trisomía 18	80	32,5	7,6	
Controles	1.266	27,3	5,3	

2.1.1.2.- Distribución quinquenal.

En las Tablas 17 y 18 se presentan los casos de trisomía 13 y trisomía 18 distribuidos por grupos quinquenales de edad materna comenzando por el grupo de 19 años o menos, y terminando con el grupo de edades maternas superiores a los 44 años.

En ambas tablas se especifican, el número de casos, la incidencia por 10.000 recién nacidos vivos y sus límites de confianza al 95%. Los totales de recién nacidos vivos utilizados en el cálculo de las frecuencias, han sido obtenidos extrapolando las edades de las madres de la población de controles, al total de la población de recién nacidos vivos controlados durante el periodo elegido para este estudio, como se comentó en el apartado de Métodos.

TABLA 17. TRISOMIA 13.				
DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR GRUPOS QUINQUENALES DE EDAD MATERNA				
Edad	Nº de casos	Frecuencia por 10.000	(LCI - LCS)	Total estimado de R.N.V.
<19	0	0,00	0,00 - 0,59	62376
20-24	3	0,12	0,02 - 0,34	256700
25-29	10	0,28	0,13 - 0,51	357597
30-34	6	0,29	0,11 - 0,63	207009
35-39	4	0,50	0,14 - 1,28	79841
40-44	7	3,48	1,40 - 7,17	20116
>44	1	4,98	0,13 -27,76	2007

TABLA 18. TRISOMIA 18.**DISTRIBUCION DE LOS CASOS POR GRUPOS
QUINQUENALES DE EDAD MATERNA**

Edad	Nº de casos	Frecuencia por 10.000	(LCI - LCS)	Total estimado de R.N.V.
<19	0	0,00	0,00 - 0,59	62376
20-24	15	0,58	0,33 - 0,96	256700
25-29	18	0,50	0,30 - 0,80	357597
30-34	13	0,63	0,33 - 1,07	207009
35-39	13	1,63	0,87 - 2,78	79841
40-44	18	8,95	5,30 -14,14	20116
>44	3	14,95	3,08 -43,68	2007

En las Tablas 17 y 18, se observa claramente que las frecuencias de las trisomías 13 y 18 varían en función de la edad de la madre, con una tendencia creciente hacia los estratos superiores. Así, en el grupo con edades superiores a los 44 años, la frecuencia de trisomía 13 es 17,8 veces superior a la observada en el estrato de mujeres con edades entre 25 y 29 años. Igualmente, la frecuencia de la trisomía 18 es 29,9 veces superior en las mujeres de más de 44 años, que en las de edades comprendidas entre los 25 y 29 años.

En la Gráfica 1 se representan conjuntamente los datos de las Tablas 17 y 18. Esta gráfica evidencia mejor la estrecha relación entre la edad materna y la aparición de las trisomías. Observamos como a partir del intervalo de 35-39 años se produce un incremento progresivo y continuo en la incidencia de ambos síndromes.

GRAFICA 1

DISTRIBUCION POR QUINQUENIOS DE EDAD MATERNA

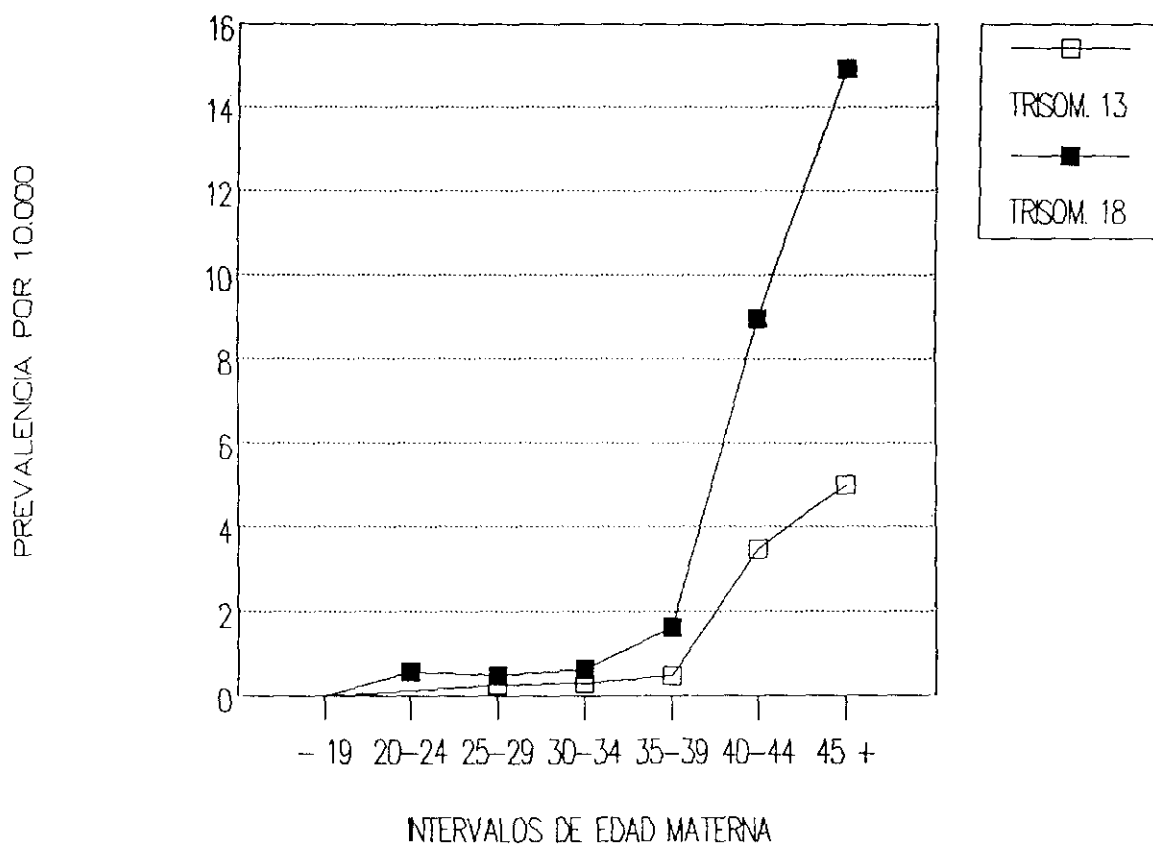


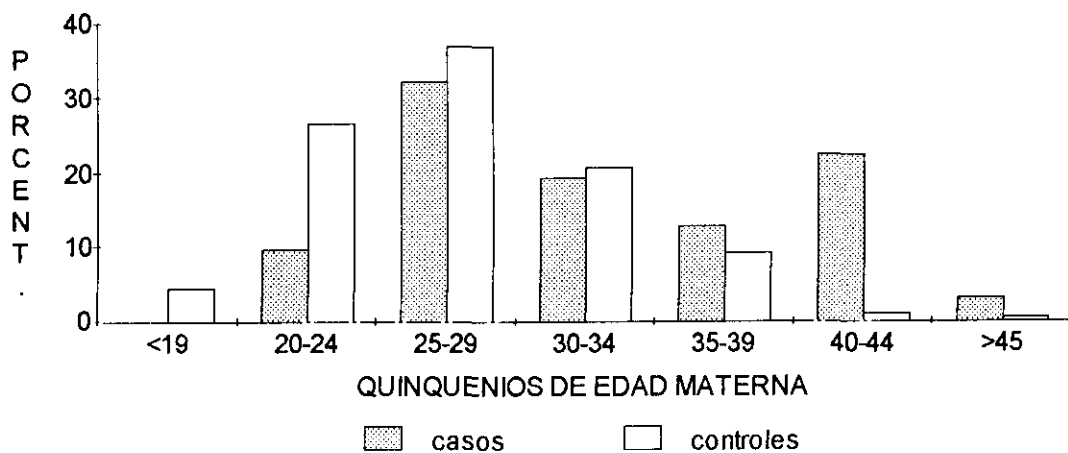
TABLA 19. TRISOMIA 13.

**DISTRIBUCION DE LOS CASOS Y DE LOS CONTROLES
POR GRUPOS QUINQUENALES DE EDAD MATERNA**

Edades	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
<19	0	0,0	21	4,5
20-24	3	9,7	125	26,7
25-29	10	32,3	173	37,0
30-34	6	19,4	98	20,9
35-39	4	12,9	43	9,2
40-44	7	22,6	5	1,1
>44	1	3,2	3	0,6

$$\chi^2_6 = 63,68 \quad p < 0,0000$$

GRAFICA 2. TRISOMIA 13
CASOS Y CONTROLES POR EDAD MATERNA



$$\chi^2_6 = 63,68 \quad p < 0,0000$$

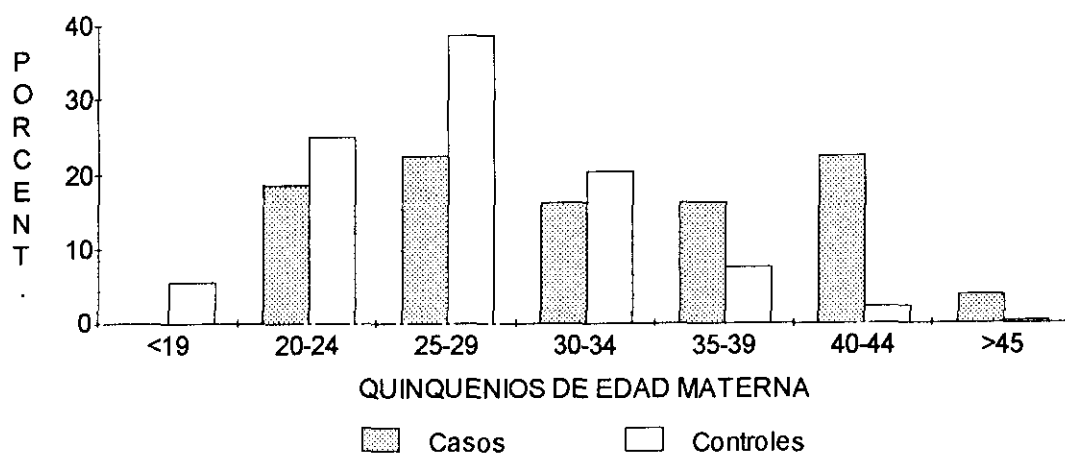
TABLA 20. TRISOMIA 18.

**DISTRIBUCION DE LOS CASOS Y DE LOS CONTROLES
POR GRUPOS QUINQUENALES DE EDAD MATERNA**

Edades	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
<19	0	0,0	71	5,6
20-24	15	18,8	318	25,1
25-29	18	22,5	489	38,6
30-34	13	16,3	258	20,4
35-39	13	16,3	97	7,7
40-44	18	22,5	29	2,3
>44	3	3,8	4	0,3

$$\chi^2_6 = 123,41 \quad p < 0,0000$$

GRAFICA 3. TRISOMIA 18
CASOS Y CONTROLES POR EDAD MATERNA



$$\chi^2_6 = 123,41 \quad p < 0,0000$$

Los resultados de la comparación de la distribución de los casos y sus respectivos controles, por los grupos quinquenales de edad materna previamente definidos, se pueden observar en la Tabla 19 y en la Gráfica 2 para la trisomía 13, y en la Tabla 20 y Gráfica 3 para la 18. Las diferencias entre las edades maternas de casos y controles son estadísticamente significativas en ambas trisomías ($p < 0,0000$), como era esperable por los resultados presentados anteriormente. Estas diferencias se aprecian perfectamente en las Gráficas 2 y 3, en las que podemos observar que la proporción de madres de controles es superior desde los primeros estratos hasta el estrato de 30-34 años, en ambas trisomías. Sin embargo, en todos los estratos superiores al de 30-34 años, las proporciones se invierten siendo muy superior la proporción de madres de casos.

2.1.1.3.- Distribución por cada año de edad materna.

En las Tablas 21 y 22 aparece la distribución de la frecuencia por 10.000 recién nacidos vivos, de las trisomías 13 y 18, respectivamente, para cada año de edad materna, junto con los límites de confianza al 95%. En las Gráficas 4 y 5 se han representado los datos incluidos en las dos tablas anteriores. Al distribuir la muestra total en 27 clases de edad materna, se produce una reducción de los tamaños de las muestras parciales, lo que va a producir una gran dispersión que da lugar a oscilaciones en las cifras de frecuencia que consideramos variaciones muestrales y, por tanto, sin sentido biológico. No obstante, las oscilaciones van a ser mucho más pronunciadas en los estratos de edades superiores donde el número de casos es mucho menor. Un claro ejemplo del efecto producido por la estratificación en muestras pequeñas, se puede hallar en el hecho de no encontrar casos de trisomía 13 en las edades maternas de 35 y 36 años, y sí en edades superiores.

TABLA 21. TRISOMIA 13.

**DISTRIBUCION DE LA PREVALENCIA
POR AÑOS DE EDAD MATERNA**

Edades	Nº de casos	Frecuencia por 10.000	(LCI - LCS)	Total estimado de R.N.V.
19	0	0,00	0,00 - 1,39	26581
20	0	0,00	0,00 - 1,14	32497
21	0	0,00	0,00 - 0,84	44033
22	2	0,39	0,05 - 1,42	50765
23	0	0,00	0,00 - 0,61	60183
24	1	0,14	0,00 - 0,80	69222
25	2	0,27	0,03 - 0,97	74472
26	2	0,27	0,03 - 0,97	74334
27	2	0,26	0,03 - 0,95	75710
28	3	0,43	0,09 - 1,25	70237
29	1	0,16	0,00 - 0,89	62843
30	2	0,34	0,04 - 1,22	59355
31	1	0,21	0,01 - 1,16	48115
32	1	0,26	0,01 - 1,43	38832
33	1	0,30	0,01 - 1,67	33374
34	1	0,37	0,01 - 2,04	27333
35	0	0,00	0,00 - 1,54	23943
36	0	0,00	0,00 - 1,84	19996
37	2	1,29	0,16 - 4,65	15547
38	1	0,82	0,02 - 4,57	12183
39	1	1,22	0,03 - 6,82	8172
40	3	4,06	0,84 - 11,86	7391
41	0	0,00	0,00 - 7,05	5229
42	3	8,62	1,78 - 25,19	3480
43	0	0,00	0,00 - 15,13	2438
44	1	6,34	0,16 - 35,31	1578
45	1	9,97	0,25 - 55,55	1003

GRAFICA 4

DISTRIBUCION DE LA PREVALENCIA DE
TRISOMIA 13 POR AÑOS DE EDAD MATERNA

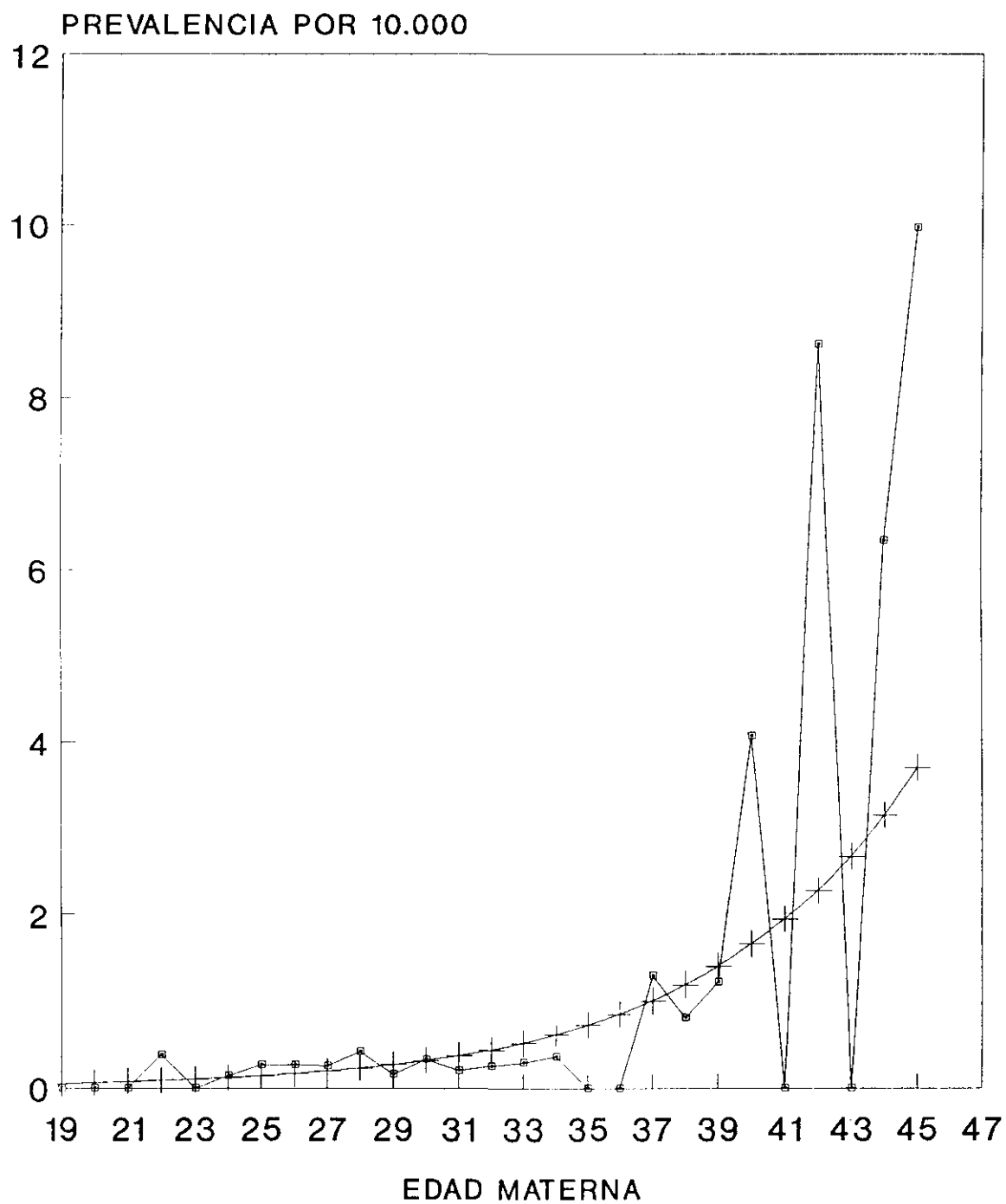


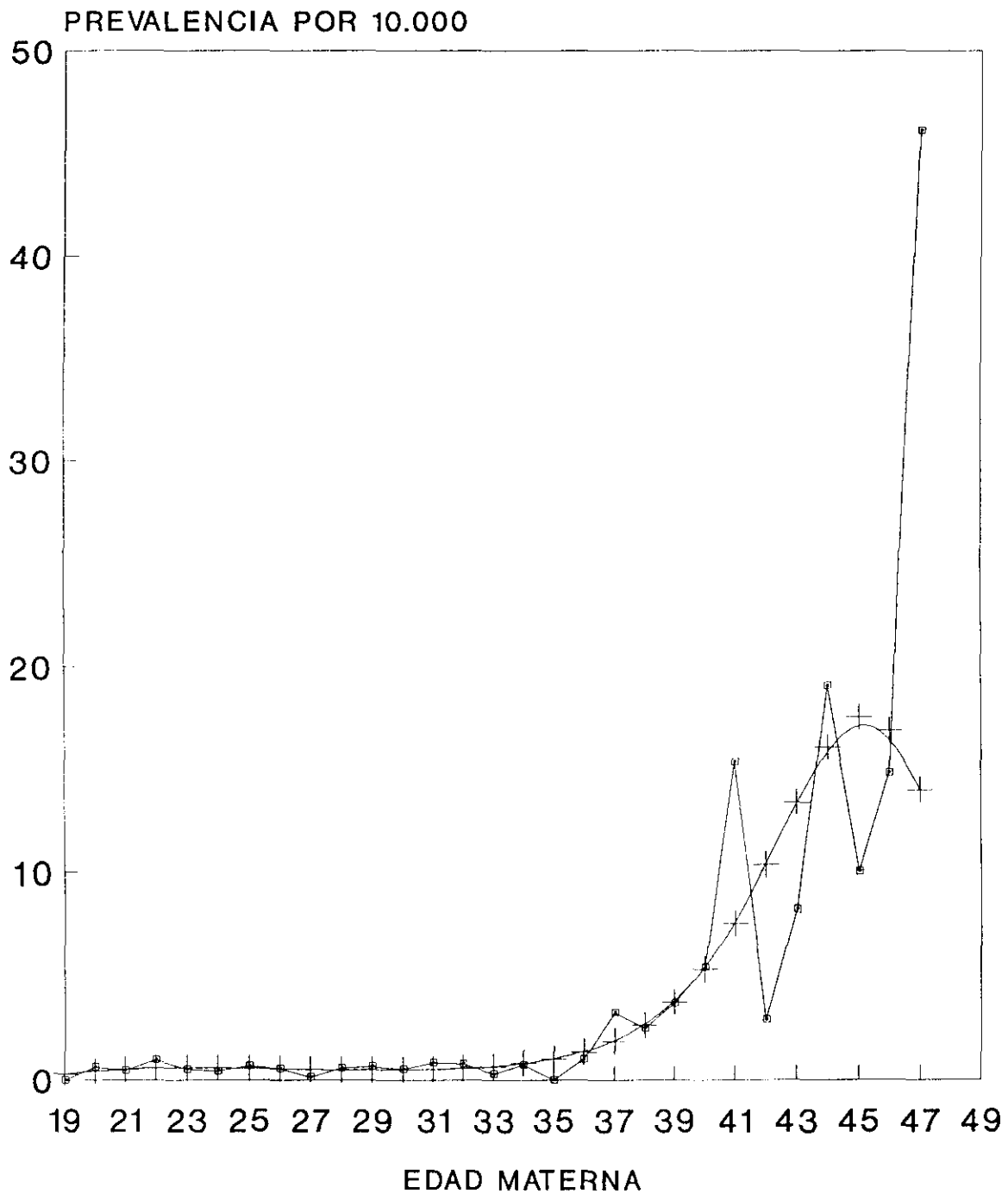
TABLA 22. TRISOMIA 18.

**DISTRIBUCION DE LA PREVALENCIA
POR AÑOS DE EDAD MATERNA**

Edades	Nº de casos	Frecuencia por 10.000	(LCI - LCS)	Total estimado de R.N.V.
19	0	0,00	0,00 - 1,39	26581
20	2	0,62	0,07 - 2,22	32497
21	2	0,45	0,06 - 1,64	44033
22	5	0,98	0,32 - 2,30	50765
23	3	0,50	0,10 - 1,46	60183
24	3	0,43	0,09 - 1,27	69222
25	5	0,67	0,22 - 1,57	74472
26	4	0,54	0,15 - 1,38	74334
27	1	0,13	0,00 - 0,74	75710
28	4	0,57	0,16 - 1,46	70237
29	4	0,64	0,17 - 1,63	62843
30	3	0,51	0,10 - 1,48	59355
31	4	0,83	0,23 - 2,13	48115
32	3	0,77	0,16 - 2,26	38832
33	1	0,30	0,01 - 1,67	33374
34	2	0,73	0,09 - 2,64	27333
35	0	0,00	0,00 - 1,54	23943
36	2	1,00	0,12 - 3,61	19996
37	5	3,22	1,04 - 7,51	15547
38	3	2,46	0,51 - 7,20	12183
39	3	3,67	0,76 - 10,73	8172
40	4	5,41	1,47 - 13,86	7391
41	8	15,3	6,61 - 30,15	5229
42	1	2,87	0,07 - 16,01	3480
43	2	8,20	0,99 - 29,63	2438
44	3	19,01	3,92 - 55,56	1578
45	1	9,97	0,25 - 55,55	1003
46	1	14,75	0,37 - 82,18	678
47	1	46,08	1,17 - 256,76	217

GRAFICA 5

DISTRIBUCION DE LA PREVALENCIA DE
TRISOMIA 18 POR AÑOS DE EDAD MATERNA



Algo muy similar sucede con la incidencia de la trisomía 18, su frecuencia se incrementa notoriamente a partir de los 37 años de edad materna, y también debido al tamaño de la muestra, no hay ningún caso en madres de 35 años de edad, y sí los hay en edades superiores. A pesar de ello se aprecia en ambas trisomías, como la incidencia se mantiene prácticamente constante hasta los 34 años de edad materna, experimentando un importante incremento a partir de los 37 años.

Con objeto de absorber las oscilaciones debidas al tamaño de la muestra, y poder ofrecer el riesgo para cada año de edad materna, hemos efectuado un análisis de regresión logística con los datos de las Tablas 21 y 22. Sobre las distribuciones mostradas en las Gráficas 4 y 5, hemos representado la curva obtenida mediante la ecuación de regresión que predice la incidencia de las trisomías en cada año de edad materna. Tras probar varias ecuaciones de regresión, que preveían distintas incidencias en cada año de edad materna en la trisomía 13, elegimos la ecuación de primer grado (Gráfica 4) ya que ofrecía un ajuste significativamente mejor ($p < 0,0000$) a los datos empíricos, que la de segundo grado. El polinomio de esta ecuación de primer grado es:

$$Y = e^{-15,189 + 0,1618 X}$$

dónde Y es la incidencia de la trisomía 13, e un valor constante (2,718282828) y X la edad de la madre.

Para la trisomía 18 (Gráfica 5) al igual que en la 13, se han ido probando sucesivamente diversas ecuaciones. La de segundo grado ofrecía un buen ajuste a los datos empíricos ($p = 0,0001$) y un error de 28,30. A pesar de ello, se intentaron modelos superiores hasta la de cuarto grado que también ofrecía un buen ajuste ($p =$

0,04) y un menor error (23,18) que la de segundo grado. Por ello elegimos ésta, cuya fórmula es la siguiente:

$$Y = e - 91,189 + 11,14 X - 0,5554 X^2 + 0,01189 X^3 - 0,00009 X^4$$

siendo también el valor de **e** igual a 2,718282828, y **X** la edad de la madre. Si observamos la Gráfica 5, la bajada de la prevalencia que predice la curva a partir de los 45 años no parece guardar una correspondencia con los datos empíricos, ya que la prevalencia alcanza el máximo nivel a los 47 años. Sin embargo, esta aparente discrepancia se produce porque en estos últimos estratos de edad materna los denominadores sobre los que se obtienen los valores de la prevalencia (Tabla 22), son muy pequeños y, por tanto, tienen un peso menor en el conjunto del análisis.

En las Tablas 23 para la trisomía 13 y 24, para la trisomía 18, se muestran los valores de incidencia obtenidos para cada año de edad materna, utilizando las ecuaciones de regresión comentadas. La incidencia de trisomía 13 sufre un incremento exponencial a partir de los 34-35 años de edad materna, que se mantiene constante hasta los 45 años, que es el último estrato de nuestra muestra. Igualmente, la incidencia de trisomía 18 también experimenta un fuerte incremento a partir de los 35 años, que se mantiene hasta los 45 años. A partir de esta edad la ecuación de regresión preveé un llamativo descenso de la incidencia hasta los 47 años, último estrato de la muestra. La aplicación más importante de la información contenida en las Tablas 23 y 24 y en las Gráficas 4 y 5, se encuentra, como veremos en la discusión, en el asesoramiento genético. Estas cifras permiten ofrecer el riesgo para las trisomías 13 y/o 18, en cada año de edad de la mujer. Sorprendentemente, los resultados mostrados en la Gráfica 5, indican que el riesgo para trisomía 18 de una madre con 46 o 47 años, puede ser menor que el que tiene una madre de 45 o 44 años.

TABLA 23. TRISOMIA 13.**PREVALENCIA DE TRISOMIA 13 POR AÑOS DE EDAD MATERNA
A PARTIR DE LA ECUACION PROPUESTA**

Edad	Prevalencia observada (‰)	Prevalencia estimada Curva de 1 ^{er} grado
19	0,00	0,054
20	0,00	0,064
21	0,00	0,075
22	0,39	0,089
23	0,00	0,104
24	0,14	0,123
25	0,27	0,144
26	0,27	0,170
27	0,26	0,200
28	0,43	0,235
29	0,16	0,276
30	0,34	0,325
31	0,21	0,382
32	0,26	0,449
33	0,30	0,528
34	0,37	0,621
35	0,00	0,730
36	0,00	0,858
37	1,29	1,009
38	0,82	1,187
39	1,22	1,395
40	4,06	1,640
41	0,00	1,928
42	8,62	2,267
43	0,00	2,665
44	6,34	3,134
45	9,97	3,684

TABLA 24. TRISOMIA 18.

**PREVALENCIA DE TRISOMIA 18 POR AÑOS DE EDAD MATERNA
A PARTIR DE LA ECUACION PROPUESTA**

Edad	Prevalencia observada (°/ooo)	Prevalencia estimada Curva de 4º grado
19	0,00	0,303
20	0,62	0,422
21	0,45	0,519
22	0,98	0,579
23	0,50	0,600
24	0,43	0,591
25	0,67	0,565
26	0,54	0,532
27	0,13	0,502
28	0,57	0,481
29	0,64	0,472
30	0,51	0,480
31	0,83	0,509
32	0,77	0,564
33	0,30	0,655
34	0,73	0,798
35	0,00	1,018
36	1,00	1,351
37	3,22	1,856
38	2,46	2,614
39	3,67	3,735
40	5,41	5,341
41	15,30	7,526
42	2,87	10,272
43	8,20	13,309
44	19,01	16,015
45	9,97	17,474
46	14,75	16,836
47	46,08	13,922

2.1.2.- Edad paterna.

La media de la edad paterna de los recién nacidos con trisomía 13 (Tabla 25) es de 34,4 años, cuatro años más que la media de sus controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Respecto a la trisomía 18 (Tabla 26) la media de la edad paterna de los casos es de 35,3, es decir, algo más de cinco años superior a la media de los controles, siendo también la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

TABLA 25. TRISOMIA 13.

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE EDAD PATERNA.

	Nº de casos	Media	DE	$t= 3,63 \quad p < 0,001$
Trisomía 13	31	34,4	7,5	
Controles	463	30,4	5,8	

TABLA 26. TRISOMIA 18.

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE EDAD PATERNA.

	Nº de casos	Media	DE	$t= 7,59 \quad p < 0,001$
Trisomía 13	79	35,3	8,1	
Controles	1.243	30,1	5,7	

Al igual que hicimos con la edad materna, hemos distribuido los casos de las trisomías y sus controles por quinquenios de edad paterna. Los resultados de la comparación entre las dos distribuciones se muestran en las Tablas 27 y 28.

TABLA 27. TRISOMIA 13.					
DISTRIBUCION DE LOS CASOS Y DE LOS CONTROLES POR QUINQUENIOS DE EDAD PATERNA					
Edades	Casos		Controles		
	nº	%	nº	%	
<19	0	0,0	4	0,9	
20-24	0	0,0	68	14,7	
25-29	13	41,9	146	31,5	
30-34	5	16,1	138	29,8	
35-39	4	12,9	81	17,5	
40-44	5	16,1	18	3,9	
>44	4	12,9	8	1,7	
$\chi^2_6 = 32,31 \quad p < 0,0000$					

De los resultados mostrados en estas Tablas 27 y 28, se deduce que las distribuciones por quinquenios de edad paterna de los casos difiere de la de los controles ($p < 0,0000$ tanto para la trisomía 13 como para la 18). Estas diferencias parecen establecerse a expensas de los grupos de edades más avanzadas, especialmente por encima de los 40 años, en los que la proporción de padres añosos es mayor en los niños con trisomías 13 y 18 que en los niños controles.

TABLA 28. TRISOMIA 18.

**DISTRIBUCION DE LOS CASOS Y DE LOS CONTROLES
POR QUINQUENIOS DE EDAD PATERNA**

Edades	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
<19	0	0,0	20	1,6
20-24	5	6,3	160	12,9
25-29	18	22,8	448	36,0
30-34	16	20,3	371	29,8
35-39	11	13,9	165	13,3
40-44	21	26,6	50	4,0
>44	8	10,1	29	2,3

$$X^2_6 = 96,39 \quad p < 0,0000$$

Como comentamos previamente, la edad paterna y el orden gestacional son variables íntimamente relacionadas con la edad materna, ya que es natural que madres añosas tengan parejas añosas y, además, es más probable que los números elevados de gestaciones coincidan con madres de edad más avanzada, que con madres de edades jóvenes. Por tanto, la asociación detectada entre edad paterna y trisomías, bien pudiera estar influenciada por la variable *edad materna*. Para intentar discriminar si la aparición de la trisomía está vinculada con la edad materna, hemos realizado la comparación entre las diferencias de las medias de edad de ambos miembros de la pareja, en los casos y en los controles. Este método permite delimitar de cual de las dos variables depende la asociación encontrada. Cuanto mayor es la diferencia entre las medias de las edades del padre y de la madre, es más probable que la asociación sea con la edad paterna avanzada. En cambio, si la diferencia entre las medias de edades es menor que la media de las diferencias observada en la población general,

la asociación se establece en función de la edad de la madre. La diferencia entre las medias de las edades paternas y maternas en la trisomía 13 es de 1,71 años, un año inferior a la de los controles que es de 2,88 años. En la trisomía 18 las mismas diferencias son de 2,75 para los casos y de 2,71 para los controles, cifras que no difieren estadísticamente. Los resultados se muestran en la Tabla 29.

TABLA 29.				
COMPARACION DE LAS MEDIAS DE LA DIFERENCIA ENTRE LAS DE EDADES DE LOS PADRES				
	Nº de casos	Media	DE	
Trisomía 13	31	1,71	3,05	t= 1,8978 NS
Controles	463	2,88	3,34	
Trisomía 18	79	2,75	2,98	t= 0,1003 NS
Controles	1.239	2,71	3,46	

Como se aprecia la diferencia entre las medias de las edades parentales en la trisomía 13 es algo más de 1 año inferior a las de sus controles. Esta reducción es a expensas del aumento de la media de edad materna, si bien la comparación con los controles no resulta significativa debido, probablemente, al tamaño muestral. Por el contrario, en la trisomía 18 la diferencia entre las medias de edad paterna y materna es ligeramente superior a la de sus controles, y lógicamente no alcanza significación estadística. En conclusión, este análisis no aporta una mejor información sobre la

asociación entre las trisomías y ambas edades parentales, no permitiendo independizar el papel causal de cada una de ellas.

2.1.3.- Número de gestaciones.

Junto con la edad paterna, el número de gestaciones anteriores de la madre, es la otra variable relacionada con la edad materna. No es extraña la relación entre el orden de gestación elevado y la aparición de trisomías, ya que es esperable un mayor número de gestaciones en las madres de edades más avanzadas. Comenzaremos el análisis con el estudio de la variable sin controlar la posible relación con las edades parentales, que será abordada en el siguiente punto.

TABLA 30. TRISOMIA 13.				
COMPARACION DE LAS MEDIAS DE GESTACIONES MATERNAS.				
	Nº de casos	Media	DE	
Trisomía 13	31	2,97	1,93	$t= 3,30 \quad p< 0,001$
Controles	467	2,1	1,38	

Comparamos en primer lugar la media del número de embarazos que tuvieron las madres de los niños con trisomías 13 y 18 con la de sus controles respectivos. Podemos comprobar en las Tablas 30 y 31 que las madres tanto de los niños con trisomía 13 como con trisomía 18, tienen una media muy cercana a los tres

embarazos, mientras que en los controles es de dos gestaciones. Las diferencias entre ambas cifras son estadísticamente significativas ($p < 0,001$ para la trisomía 13 y $p < 0,001$ para la 18).

TABLA 31. TRISOMIA 18.			
COMPARACION DE LAS MEDIAS DE GESTACIONES MATERNAS.			
	Nº de casos	Media	DE
Trisomía 18	80	2,91	2,01
Controles	1.262	2,12	1,42

$t = 10,62 \quad p < 0,001$

Hemos distribuido los casos con trisomías 13 y 18 y sus respectivos controles, en tres grupos que hacen referencia al número de gestaciones de la madre. En el grupo uno se incluyen aquellas madres con una sólo gestación, la del propósito o el control según el caso; en el grupo dos, las madres con dos gestaciones, y en el grupo tres aquellas madres con tres embarazos o más. Estas distribuciones y los resultados de la comparación pueden observarse en las Tablas 32 y 33.

Ambas distribuciones muestran diferencias estadísticamente significativas, a expensas de una disminución del estrato con una sola gestación y un aumento en el estrato con mayor número de gestaciones en las madres de los niños con trisomías 13 y 18. Parece, por tanto, que el número de gestaciones tiene una cierta relación con la aparición de las trisomías. Sin embargo, las tres variables analizadas hasta el momento parecen asociarse con la aparición de las trisomías 13 y 18.

TABLA 32. TRISOMIA 13.

DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES POR EL NUMERO DE GESTACIONES MATERNAS					
Nº de gestaciones	Casos		Controles		
	nº	%	nº	%	
1	6	19,3	195	41,7	
2	12	38,7	147	31,4	
3 +	13	41,9	125	26,7	

$$X^2_2 = 6,50 \quad p = 0,03$$

TABLA 33. TRISOMIA 18.

DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES POR EL NUMERO DE GESTACIONES MATERNAS					
Nº de gestaciones	Casos		Controles		
	nº	%	nº	%	
1	17	21,2	493	39,0	
2	26	32,5	446	35,3	
3 +	37	46,2	323	25,5	

$$X^2_2 = 18,42 \quad p = 0,0001$$

No obstante y como hemos venido señalando, estas tres variables (*edad materna, edad paterna, y orden gestacional*) guardan una estrecha relación entre ellas, siendo por tanto difícil delimitar el impacto o la relación de cada una con la producción de las trisomías. Por este motivo, hemos llevado a cabo un estudio conjunto para intentar

determinar el efecto independiente de cada una, a la vez que precisar si alguna de estas asociaciones depende de la relación entre las variables.

2.1.4.- Edad materna, edad paterna y número de gestaciones.

El objetivo primordial de este análisis es intentar delimitar los hipotéticos efectos de la edad paterna y/o del número de gestaciones, sobre las trisomías. Para ello, hemos construido *modelos de regresión logística* de complejidad creciente en los que se iban incluyendo las variables y combinaciones de las mismas. En cada una de las columnas de la Tabla 34 se pueden observar los modelos aplicados en la muestra de trisomía 13. El primer modelo incluye sólo la *edad materna* (*EM*) que, como era de esperar, muestra una importancia significativa en la predicción de aparición de la trisomía 13 ($p= 0,01$). En el segundo modelo se incluye el cuadrado de la edad materna (EM^2) que no muestra una importancia significativa ($p= 0,263$). En el tercer modelo se incluye la edad materna elevada a la tercera potencia (EM^3), que alcanza un nivel significativo menor ($p= 0,041$), mientras que tanto la *EM* como su cuadrado mantienen sus valores estadísticamente significativos ($p= 0,049$ y $p= 0,044$, respectivamente). En el cuarto modelo, se introduce la variable *número de gestaciones*, que no alcanza significación ($p= 0,339$), mientras que el cuadrado y el cubo de la *EM* mantienen su nivel de significación estadística ($p= 0,049$ y $p= 0,047$), y la *EM* casi la mantiene ($p= 0,053$). En el quinto modelo se añade el factor construido al multiplicar el número de gestaciones por la edad materna ($NG \times EM$), que corresponde a la interacción entre ambas variables. Como se observa, se sigue manteniendo la importancia de la edad materna (*EM*, $p= 0,047$; EM^2 , $p= 0,043$; y EM^3 , $p= 0,041$), mientras que ni el *NG* ($p= 0,390$), ni su interacción con la *EM* ($p= 0,468$), aportan una mejora significativa al modelo. En la sexta columna, se introduce la variable edad paterna (*EP*) que no muestra significación ($p= 0,084$), mientras que

todos los factores relacionados con la edad materna siguen manteniendo la significación estadística (EM , $p = 0,044$; EM^2 , $p = 0,042$; y EM^3 , $p = 0,039$).

TABLA 34.

MODELOS DE REGRESION COMBINANDO EDAD MATERNA, EDAD PATERNA Y NUMERO DE GESTACIONES EN LA TRISOMIA 13.

Variables	Modelos de regresión					
	1	2	3	4	5	6
EM	0,113	-0,324	10,094	10,101	10,866	11,789
$p =$	0,01	0,408	0,049	0,053	0,047	0,044
EM ²		0,007	-0,355	-0,355	-0,386	0,414
$p =$		0,263	0,044	0,049	0,043	0,042
EM ³			0,004	0,004	0,004	0,004
$p =$			0,041	0,047	0,041	0,039
NG				0,445	2,451	
$p =$				0,339	0,390	
NG x EM					-0,061	
$p =$					0,468	
EP						-0,162
$p =$						0,084
G	78,78	77,48	70,02	69,04	68,56	66,70
ΔG		1,30	7,46	0,98	0,48	1,86
p	0,05	0,05	0,13	0,13	0,12	0,17

Se han elaborado más modelos introduciendo factores como el producto de la edad paterna por la edad materna ($EP \times EM$), para valorar la interacción entre ambos, la edad paterna al cuadrado (EP^2), el número de gestaciones al cuadrado (NG^2), la edad paterna por el número de gestaciones ($EP \times NG$), pero en ningún caso se obtuvo una

mejora del modelo predictivo. En resumen, los resultados de este análisis muestran que la única variable que se asocia claramente con la aparición de la trisomía 13 es la *edad materna*, mientras que la *edad paterna* y el *número de gestaciones* no tienen un claro efecto sobre la ocurrencia de la patología.

TABLA 35.

**MODELOS DE REGRESION COMBINANDO EDAD MATERNA, EDAD
PATERNA Y NUMERO DE GESTACIONES EN LA TRISOMIA 18.**

Variables	Modelos de regresión					
	1	2	3	4	5	6
EM	0,079	-0,282	-0,444	-0,287	-0,291	-0,340
<i>p</i> =	0,001	0,098	0,447	0,093	0,123	0,057
EM ²		0,006	0,012	0,005	0,006	0,006
<i>p</i> =		0,030	0,552	0,035	0,078	0,030
EM ³			0,000			
<i>p</i> =			0,750			
NG				0,107	0,142	
<i>p</i> =				0,437	0,820	
NG x EM					-0,001	
<i>p</i> =					0,913	
EP						0,050
<i>p</i> =						0,198
G	211,8	204,1	204,0	203,5	203,5	202,2
ΔG		7,7	0,1	0,5	0,0	1,3
<i>p</i>	0,003	0,009	0,008	0,008	0,007	0,01

La misma interpretación puede hacerse de los resultados que se muestran para la trisomía 18 (Tabla 35) obtenidos con la aplicación de modelos de regresión, idénticos a los comentados. Ni la *edad paterna*, ni el *número de gestaciones* mejoran significativamente el modelo de predicción de la incidencia de la trisomía 18, cuando la edad materna, o modificaciones de la misma (EM^2), están presentes. Es decir, ni la *edad paterna*, ni el *número de gestaciones* tienen un claro efecto sobre la ocurrencia de la trisomía 18.

2.1.5.- Grado de escolaridad materna.

Para analizar una posible relación entre determinados factores ambientales, vinculados de forma más o menos estrecha a ciertos estatus socioeconómicos, y la aparición de trisomías, hemos estudiado la variable *escolaridad materna* que puede ser utilizada como un indicador aproximado del nivel socio-económico de la pareja.

Para no dispersar demasiado la muestra hemos analizado la distribución de los casos y de los controles, en los siguientes cinco niveles o agrupaciones de escolaridad materna:

- Nivel 1: Madres analfabetas o que leen y escriben pero sin otra escolaridad.
- Nivel 2: Madres con estudios primarios completos o incompletos.
- Nivel 3: Madres con graduado escolar o BUP incompleto.
- Nivel 4: Madres con BUP completo, Secretariado o Formación Profesional.
- Nivel 5: Madres con estudios universitarios, completos o incompletos.

TABLA 36. TRISOMIA 13.

**DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES
POR NIVEL DE ESCOLARIDAD DE LA MADRE**

Escolaridad	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
Nivel 1	3	10,0	14	3,1
Nivel 2	16	53,3	282	61,1
Nivel 3	7	23,4	85	18,4
Nivel 4	2	6,7	56	12,1
Nivel 5	2	6,6	25	5,3
TOTAL	30	100	462	100

$$X^2_4 = 5,40 \quad p = 0,3$$

TABLA 37. TRISOMIA 18.

**DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES
POR NIVEL DE ESCOLARIDAD DE LA MADRE**

Escolaridad	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
Nivel 1	4	5,1	61	4,9
Nivel 2	43	53,7	645	51,9
Nivel 3	23	28,7	321	25,8
Nivel 4	4	5,0	144	11,6
Nivel 5	6	7,5	72	5,8
TOTAL	80	100	1243	100

$$X^2_4 = 3,58 \quad p = 0,5$$

En las Tablas 36 y 37 se muestran las distribuciones de los casos de trisomías 13 y 18 y las de sus respectivos controles en los cinco niveles de escolaridad definidos. Se observa en las dos tablas que las distribuciones de los casos con trisomías 13 y 18 no difieren de las de sus controles.

2.1.6.- Fertilidad.

Como se indicó en la Introducción, los problemas de fertilidad en la pareja, han sido factores que se han relacionado con la ocurrencia de defectos congénitos, y en concreto con la aparición de aneuploidías. En el momento actual no es posible saber si el factor causal de los problemas de fertilidad, es también responsable de la aparición de la cromosomopatía, o si esta última es una consecuencia directa de los problemas de fertilidad, independientemente de cuales sean los agentes que la generen.

Es posible indagar la existencia o no de problemas de fertilidad a través de ciertos indicadores indirectos, como podrían ser el número de embarazos habidos, o bien, a través de preguntas directas a la pareja, como podría ser si alguno de ellos ha sido sometido a estudios o tratamientos para mejorar su fertilidad.

El número de gestaciones ha sido previamente analizado, por lo que en el presente apartado intentaremos valorar la relación entre problemas de fertilidad y trisomías a través del análisis de las variables *estudios y/o tratamientos de fertilidad en los padres* y la *utilización de métodos anticonceptivos*.

2.1.6.1.- Estudios y/o tratamientos de fertilidad en la pareja.

La realización de estudios y/o tratamientos por problemas de fertilidad en la pareja, es una variable directamente relacionada con la fertilidad. En el protocolo de recogida de información del ECEMC, estos datos se obtienen a través de preguntas directas a la pareja sobre si han sido estudiados o han recibido algún tratamiento por problemas de fertilidad. En caso afirmativo, se especifica el tipo de estudios y/o tratamientos a los que han sido sometidos.

En las Tablas 38 y 39 aparecen los resultados del análisis de este antecedente en los casos y en sus respectivos controles. Como puede comprobarse no existe ningún resultado que tenga significación estadística.

TABLA 38. TRISOMIA 13.		
DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN LOS ESTUDIOS Y/O TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD A LA MADRE		
Estudios y/o tto. de fertilidad	Casos	Controles
SI	1	10
NO	29	442
OR = 1,52 (0,03-11,39) p = 0,5		

En las Tablas 38 y 39 aparecen por vez primera los resultados en forma de OR (*Odds Ratio*) que, como se explicó en el capítulo de Métodos, se utiliza para identificar la

relación entre las trisomías, y un determinado factor o agente dicotómicamente clasificado, en forma de riesgo, es decir, en el caso concreto de las Tablas 38 y 39, los valores del OR indican que los individuos que son sometidos a estudios y/o tratamientos de fertilidad no tienen un mayor riesgo de tener un hijo con trisomía 13 ó 18, que los individuos que no han tenido estudios y/o tratamientos por problemas de fertilidad.

TABLA 39. TRISOMIA 18.		
DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES SEGUN LOS ESTUDIOS Y/O TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD A LA MADRE		
Estudios y/o tto. de fertilidad	Casos	Controles
SI	3	25
NO	74	1205
OR = 1,95 (0,37-6,63) p = 0,2		

2.1.6.2.- Utilización de anticonceptivos.

La utilización de métodos anticonceptivos es un factor muy relacionado con la fertilidad, ya que implica la decisión de cuando y cuantos embarazos se desean tener. Para ello analizamos si el distanciamiento entre el propósito y el embarazo anterior, fue debido a causas naturales o se debió a que los padres utilizaron algún método anticonceptivo (de cualquier tipo). Las Tablas 40 y 41 muestran los resultados de este análisis. Así, las parejas que tuvieron un niño con trisomía 13 (Tabla 40) usan

métodos anticonceptivos 4 veces más que las parejas que tuvieron un niño sano ($OR = 4,43$; $p = 0,002$). En cambio no existe la misma relación en los padres de niños con trisomía 18, a juzgar por el resultado del test estadístico de la Tabla 41.

TABLA 40. TRISOMIA 13.		
UTILIZACION DE METODOS ANTICONCEPTIVOS		
Métodos anticonceptivos	Casos	Controles
SI	24	210
NO	5	194
$OR = 4,43 (1,61-15,13) \quad p = 0,002$		

TABLA 41. TRISOMIA 18.		
UTILIZACION DE METODOS ANTICONCEPTIVOS		
Métodos anticonceptivos	Casos	Controles
SI	53	767
NO	19	379
$OR = 1,38 (0,78-2,45) \quad p = 0,2$		

TABLA 42. TRISOMIA 13.

ANTICONCEPTIVOS: ANOVULATORIOS Y OTROS METODOS		
Anovulatorios	Casos	Controles
SI	12	110
NO	8	75
<i>OR = 1,02 (0,37-2,90) p = 0,8</i>		
Otros métodos anticonceptivos	Casos	Controles
SI	12	110
NO	5	194
<i>OR = 4,23 (1,34-15,68) p = 0,009</i>		

Para evaluar si la relación se establecía, en el caso de la trisomía 13, o podría establecerse, en el caso de la 18, con algún tipo concreto de método anticonceptivo, hemos separado los distintos métodos utilizados en nuestra población. Por un lado hemos considerado el uso de *anovulatorios*, que ha despertado numerosas sospechas en relación con la aparición de alteraciones cromosómicas, y por otro la utilización del *resto de los tipos de anticonceptivos*, incluyendo los métodos de barrera, espermicidas, dispositivo intrauterino, y método Ogino.

TABLA 43. TRISOMIA 18.

ANTICONCEPTIVOS: ANOVULATORIOS Y OTROS METODOS		
Anovulatorios	Casos	Controles
SI	24	359
NO	17	232
<i>OR = 0,91 (0,46-1,82) p = 0,9</i>		
Otros métodos anticonceptivos	Casos	Controles
SI	29	359
NO	19	379
<i>OR = 1,42 (0,75-2,68) p = 0,3</i>		

Observamos en la Tabla 42 que la relación que antes hemos comentado entre anticonceptivos y trisomía 13, se establece a expensas del grupo en el que se agrupan el resto de los anticonceptivos. Dicho de otra forma, las parejas que tuvieron un niño con trisomía 13 utilizan métodos anticonceptivos, excluidos los anovulatorios, 4 veces más, que las que tuvieron un hijo sano ($p = 0,009$). No existe un mayor uso de anovulatorios entre los parejas con hijos con trisomía 13, cuando las comparamos con las parejas que han tenido un hijo control. En el caso de la trisomía 18 se mantiene la ausencia de diferencias en ambos grupos de anticonceptivos.

2.1.7.- Grupos sanguíneos y factor Rh.

Se ha sugerido repetidamente en la literatura que la aparición de aneuploidías podría ser más frecuente en individuos con determinadas constituciones genéticas.

TABLA 44. TRISOMIA 13.

GRUPO SANGUINEO DE LA MADRE		
Tipo de grupo	Casos	Controles
O	15	195
A	10	206
AB	3	2
B	3	34

$$X^2_3 = 2,83 \quad p = 0,41$$

TABLA 45. TRISOMIA 18.

GRUPO SANGUINEO DE LA MADRE		
Tipo de grupo	Casos	Controles
O	32	504
A	28	583
AB	2	29
B	9	118

$$X^2_3 = 1,89 \quad p = 0,59$$

Con el propósito de estudiar esta hipótesis en la medida de nuestras posibilidades, hemos analizado la relación entre trisomías y los distintos tipos de grupos sanguíneos y de factor Rh, tanto maternos como paternos. Los resultados del análisis se muestran en las Tablas 44 a 51.

TABLA 46. TRISOMIA 13.

GRUPO SANGUINEO DEL PADRE		
Tipo de grupo	Casos	Controles
O	9	76
A	3	71
AB	0	8
B	0	16

$$X^2_3 = 4,69 \quad p = 0,19$$

TABLA 47. TRISOMIA 18.

GRUPO SANGUINEO DEL PADRE		
Tipo de grupo	Casos	Controles
O	21	308
A	15	280
AB	1	15
B	2	49

$$X^2_3 = 0,80 \quad p = 0,8$$

TABLA 48. TRISOMIA 13.

FACTOR Rh DE LA MADRE		
Tipo de Rh	Casos	Controles
+	28	364
-	3	92
OR = 2,36 (0,7-12,37) p = 0,2		

TABLA 49. TRISOMIA 18.

FACTOR Rh DE LA MADRE		
Tipo de Rh	Casos	Controles
+	56	1034
-	14	204
OR = 0,79 (0,42-1,51) p = 0,4		

TABLA 50. TRISOMIA 13.

FACTOR Rh DEL PADRE		
Tipo de Rh	Casos	Controles
+	10	155
-	5	22
<i>OR = 0,28 (0,08-1,17) p = 0,04</i>		

TABLA 51. TRISOMIA 18.

FACTOR Rh DEL PADRE		
Tipo de Rh	Casos	Controles
+	32	591
-	9	85
<i>OR = 0,51 (0,22-1,20) p = 0,1</i>		

Como puede comprobarse en nuestros resultados se descarta una relación entre algún tipo de grupo sanguíneo o factor Rh, materno o paterno, y las trisomías 13 y 18, ya que los valores de los OR no son significativos. Aunque el valor de la p observado para el factor Rh positivo en padres de niños con trisomía 13, es del 4%, debido al alto número de análisis realizados, no se puede rechazar la hipótesis nula.

2.1.8.- Menstruaciones y menarquia.

La historia menstrual de la mujer es un dato que puede ofrecer cierta información sobre el equilibrio hormonal, que como ya hemos comentado, es un factor que ha sido repetidamente implicado en la aparición de aneuploidías. Por este motivo, en el presente apartado analizaremos las variables *regularidad de las menstruaciones* y *edad de la menarquia*, como indicadores de un posible desequilibrio de la regulación hormonal en las madres de niños con trisomías .

En la Tabla 52 observamos que no hay un mayor riesgo de trisomía 13 por el hecho de tener irregularidades en las menstruaciones. Idéntica información puede obtenerse de la Tabla 53 respecto a la trisomía 18.

TABLA 52. TRISOMIA 13.		
REGULARIDAD DE LAS MENSTRUACIONES		
	Casos	Controles
SI	10	91
NO	5	20
OR = 0,44 (0,12-1,84) p = 0,1		

TABLA 53. TRISOMIA 18.

REGULARIDAD DE LAS MENSTRUACIONES		
	Casos	Controles
SI	23	348
NO	5	64
<i>OR = 0,85 (0,3-2,96) p = 0,7</i>		

Las Tablas 54 y 55 muestran las comparaciones entre las medias de la edad en que se produjo la menarquia materna en los casos con trisomías y en los controles. En ambos tipos de trisomías las diferencias no son estadísticamente significativas. Hemos efectuado también la distribución por cada año de edad de comienzo (entre 9 y 17 años), observando que las distribuciones no se diferenciaban de las de los controles en ninguna de las dos trisomías.

TABLA 54. TRISOMIA 13.

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE LA EDAD DE LA MENARQUIA			
	nº	Media	DE
Casos	14	13,0	1,24
Controles	108	12,8	1,20
<i>t = 0,464 NS</i>			

TABLA 55. TRISOMIA 18.

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE LA EDAD DE LA MENARQUIA				
	nº	Media	DE	
Casos	28	12,4	1,26	t = 0,852 NS
Controles	416	12,6	1,39	

Del análisis de las variables relacionadas con la historia menstrual de la mujer, no parece desprenderse que, en nuestra muestra, las madres de los niños con trisomías 13 y 18 tengan un control hormonal de su ciclo menstrual, que sea distinto del de las madres de los controles.

2.2.- Características de la familia.

2.2.1.- Consanguinidad.

Se ha postulado la existencia de cierta predisposición genética para la repetición de trisomías libres en algunas familias. Para valorar el supuesto papel de factores genéticos en la ocurrencia de las trisomías 13 y 18, trataremos de analizar ciertas variables, como la *consanguinidad*, que puedan aportarnos información sobre la importancia de los factores genéticos en el origen de las trisomías. Los datos sobre la posible consanguinidad son codificados en el ECEMC asignando un número, entre 1 (padres no consanguíneos) y 98 (consanguinidad resultante de entrecruzamientos múltiples), que representa una determinada tasa de consanguinidad. En un análisis

sencillo, estimamos el porcentaje de casos con trisomías 13 ó 18 y de controles que presentaban consanguinidad (de cualquier grado) entre los padres. Ninguno de los padres de los casos con trisomía 13 eran consanguíneos, mientras que el 2,6% (12 casos de 470) de sus controles sí presentaban algún grado de consanguinidad. En la trisomía 18, el 2,5% (2 de 81 casos) de los padres de afectados eran consanguíneos, frente al 1,3% (16 de 1270 casos) en los controles. Las diferencias entre estas cifras no alcanzan la significación estadística. Por consiguiente, en la muestra analizada, no parece que la consanguinidad, es decir, el hecho de compartir parte del material genético, sea un factor favorecedor de la aparición de trisomías 13 ó 18.

2.2.2.- Antecedentes de malformaciones.

El análisis de esta variable, junto con la consanguinidad, ofrece la mejor información sobre una posible base genética en el origen de las trisomías libres. La preocurrencia de la misma, o de distinta, trisomía en una familia, apoyaría la existencia de un deterioro más extenso, o más permanente, del proceso de división celular, que en el caso de la aparición esporádica de una trisomía. El antecedente de la ocurrencia en la familia de otros cuadros o defectos congénitos de causa desconocida, sería también un dato que podría reflejar la posible existencia de constituciones genéticas, que de una u otra forma favorecieran la alteración del desarrollo, o de una mayor susceptibilidad familiar a la acción de determinados agentes.

Con este objetivo, hemos analizado la preocurrencia de trisomías, u otras cromosomopatías, y la presencia de otros cuadros malformativos en las familias de los casos y de los controles. En lo referente a la preocurrencia, en ninguno de los casos hemos encontrado hermanos anteriores con trisomías 13 ó 18 confirmadas citogenéticamente. En ninguna de las fratrias de los casos con trisomía 13 y 18 había

alteraciones cromosómicas, de cualquier tipo, anteriores al propósito. En cambio, como luego veremos, entre los pacientes con trisomía 18 había algunos casos con hermanos anteriores que tenían diversos tipos de malformaciones, pero los cuadros clínicos en ningún caso fueron sugerentes de una alteración cromosómica que pudiese haber quedado sin diagnosticar por falta de estudio citogenético.

En las Tablas 56 y 57 se analiza si el hecho de tener familiares con malformaciones congénitas supone o no, un riesgo para la aparición de las trisomías 13 ó 18. Como se observa en la Tabla 56, en el caso de la trisomía 13 no existe un mayor riesgo para parientes malformados, en relación con la población de controles ($OR = 1,12$; $p = 0,74$). En cambio en la trisomía 18 existe una relación estadísticamente significativa entre la trisomía y la presencia de familiares malformados. Por el valor del OR se deduce que en los niños con trisomía 18 existe un riesgo casi tres veces superior (esta cifra en realidad podría tomar cualquiera de los valores comprendidos entre 1,47 y 5,11) para tener un pariente malformado, que entre los niños controles.

TABLA 56. TRISOMIA 13.		
PARIENTES CON MALFORMACIONES CONGENITAS		
Parientes malformados	Casos	Controles
SI	3	42
NO	27	423
$OR = 1,12 (0,21-3,88) \quad p = 0,74$		

TABLA 57. TRISOMIA 18.

PARIENTES CON MALFORMACIONES CONGENITAS		
Parientes malformados	Casos	Controles
SI	16	104
NO	63	1130
OR = 2,76 (1,47-5,11) p = 0,0008		

Cuando estudiamos la existencia de un hermano anterior malformado, no encontramos ningún caso en la trisomía 13. Los resultados de la trisomía 18 se pueden observar en la Tabla 58.

TABLA 58. TRISOMIA 18.

HERMANO ANTERIOR CON MALFORMACIONES CONGENITAS		
Hermano malformado	Casos	Controles
SI	5	22
NO	74	1244
OR = 3,82 (1,10-10,72) p = 0,01		

Como puede apreciarse, hay 3,82 veces más riesgo de tener un hermano anterior con defectos congénitos en los casos con trisomía 18 ($p=0,01$). Hemos revisado el tipo de defectos que presentaban los hermanos anteriores en los cinco casos de trisomía 18. Los defectos consistían en un feto hidrópico, una sindactilia de transmisión familiar, un signo de Ortolani positivo, un cuadro clínico compatible con una sífilis congénita, y una anencefalia. En definitiva, un conjunto de defectos etiologicamente muy heterogéneos y difíciles de relacionar con la trisomía. El feto hidrópico no era de causa inmunológica (ambos padres eran Rh negativos) pero desconocemos si presentaba defectos congénitos asociados, si fue estudiado citogenéticamente, etc.

2.3.- Características de la gestación.

2.3.1.- Metrorragia.

Hemos analizado la ocurrencia de *metrorragia*, considerada como sangrado en cualquier momento de la gestación, independientemente de su intensidad y duración, tanto para los casos como para sus controles.

TABLA 59. TRISOMIA 13.		
METRORRAGIA		
Metrorragia	Casos	Controles
SI	6	38
NO	24	429
OR = 2,82 (0,89-7,65) p = 0,04		

Apreciamos en las Tablas 59 y 60, que tanto las madres de los niños con trisomías 13, como las de los casos con 18, tienen casi tres veces más riesgo de que durante sus gestaciones se produzca metrorragia, que las madres de los controles sanos. Este resultado debe ser interpretado como una consecuencia de la gestación trisómica y no como un factor causal de la misma.

TABLA 60. TRISOMIA 18.		
METRORRAGIA		
Metrorragia	Casos	Controles
SI	15	113
NO	65	1.140
OR = 2,33 (1,23-4,35) p = 0,007		

2.3.2.- Líquido amniótico.

La presencia de variaciones patológicas de la *cantidad de líquido amniótico* es significativamente mayor en los casos que en los controles. En las Tablas 61 y 62 se observan los resultados: tanto el *oligohidramnios* (líquido amniótico escaso), como el *polihidramnios* (excesivo líquido amniótico), son más frecuentes en las trisomías 13 y 18 que en los controles sanos. Sin duda es sorprendente que las dos trisomías se asocien tanto con el oligohidramnios como con el polihidramnios.

TABLA 61. TRISOMIA 13.

MODIFICACIONES DE LA CANTIDAD DE LIQUIDO AMNIOTICO

Líquido amniótico	Casos	Controles
<u>OLIGOHDAMNIOS</u>	3	0
NORMAL	24	459

Fisher: $p = 0,0001$

Líquido amniótico	Casos	Controles
<u>POLIHIDRAMNIOS</u>	3	0
NORMAL	24	459

Fisher: $p = 0,0001$

Esta asociación está muy posiblemente relacionada con el tipo de malformaciones presentes en los casos. De modo que aquellos niños con anomalías obstructivas de la vía urinaria o graves defectos renales, tendrán oligohidramnios. Por el contrario, la presencia de defectos como la atresia de esófago, conllevarán polihidramnios.

TABLA 62. TRISOMIA 18.

MODIFICACIONES DE LA CANTIDAD DE LIQUIDO AMNIOTICO

Líquido amniótico	Casos	Controles
<u>OLIGOHDDRAMNIOS</u>	3	2
NORMAL	53	1215

Fisher: $p = 0,0007$

Líquido amniótico	Casos	Controles
<u>POLIHIDRAMNIOS</u>	21	11
NORMAL	53	1215

Fisher: $p < 0,0000000$

2.4.- Factores de riesgo.

Como puede deducirse de lo comentado en la Introducción, en numerosas ocasiones se ha sugerido una relación entre enfermedades crónicas maternas y la aparición de trisomías, o entre ciertos hábitos maternos y la ocurrencia de trisomías en la

descendencia. Para intentar comprobar estas hipótesis, hemos seleccionado una serie de variables cuyo análisis puede servir para valorar el papel de los factores ambientales en la génesis de las trisomías. Ya que el nacimiento de un niño trisómico es, muy probablemente en la mayoría de las ocasiones, consecuencia de un evento meiótico, la selección de factores ambientales que pudieran estar implicados en la producción de tal evento, debe incluir sólo aquellas variables que nos den información de la presencia de esos posibles factores en el momento de la concepción. Atendiendo a estos criterios las variables que se han seleccionado han sido: *enfermedades crónicas maternas, tabaquismo materno, consumo de alcohol y consumo de cafeína*. Con respecto a las tres últimas variables, es decir, tabaco, alcohol y cafeína, asumimos que aquellas madres que consumieron estas sustancias a lo largo de toda la gestación, seguramente las consumieron también antes de la misma y, por tanto, en los momentos periconcepcionales.

2.4.1.- Enfermedades crónicas maternas.

En un primer análisis se ha valorado el riesgo que para tener descendencia con trisomías puede suponer el hecho de que la madre padezca una enfermedad crónica, de cualquier tipo, frente a la circunstancia de no padecer ninguna enfermedad crónica. Los resultados del análisis (Tablas 63 y 64), indican que no parece existir un mayor riesgo para trisomías por el hecho de que la madre padezca algún tipo de enfermedad crónica. No obstante, al ser tan heterogéneo el grupo de enfermedades, el resultado podría estar influido por esa propia heterogeneidad. En otras palabras, que este análisis no descarta que pueda existir algún tipo específico de enfermedad crónica que se relacione con la aparición de las trisomía 13 y/o 18.

TABLA 63. TRISOMIA 13.

ENFERMEDADES MATERNAS CRONICAS		
Enfermedades maternas crónicas	Casos	Controles
SI	4	27
NO	26	440

OR = 2,51 (0,59-7,98) p = 0,1

TABLA 64. TRISOMIA 18.

ENFERMEDADES MATERNAS CRONICAS		
Enfermedades maternas crónicas	Casos	Controles
SI	9	100
NO	71	1158

OR = 1,47 (0,66-3,15) p = 0,4

Por dicho motivo, hemos estudiado también una posible relación con algunas enfermedades crónicas seleccionadas, en concreto son aquellas enfermedades que se incluyen como preguntas específicas dentro del protocolo de recogida de información del ECEMC. Estas enfermedades son: diabetes crónica, epilepsia,

hipertensión, enfermedades cardíacas, y asma. No se ha detectado ninguna diabetes crónica, ni hipertensión, ni epilepsia, ni cardiopatías, entre las madres de los casos con trisomías. Un caso de trisomía 13 (3,3%), y un caso de trisomía 18 (1,3%) tuvieron madres asmáticas. En los controles, el 0,6% y el 0,9% de las madres, respectivamente, eran asmáticas. Las diferencias en ninguno de los casos fueron significativas.

El resto de las enfermedades crónicas padecidas por las madres de los casos, correspondía a procesos variados, tratándose de patologías comunes del tipo obesidad, úlcus gástrico, depresiones, psoriasis, sífilis, etc. Por tanto, con los datos derivados del análisis de las enfermedades crónicas en la presente muestra, no se puede establecer una posible relación entre enfermedades maternas crónicas y trisomías.

2.4.2.- Tabaquismo materno.

En varios trabajos de aparición reciente se ha sugerido una relación negativa entre el consumo de tabaco y la ocurrencia de trisomía 21. Supuestamente, esta relación tiene que ver con la supervivencia de los fetos trisómicos, más que con el origen mismo de la trisomía.

Con objeto de determinar si el tabaco tiene el mismo efecto sobre otras trisomías, hemos analizado su consumo durante la gestación en los casos y los controles. Las madres que entran en este análisis son aquellas que fumaron a lo largo de toda la gestación.

TABLA 65. TRISOMIA 13.

TABAQUISMO MATERNO		
Tabaquismo	Casos	Controles
SI	6	101
NO	23	364

OR = 0,94 (0,30-2,46) p = 0,8

TABLA 66. TRISOMIA 18.

TABAQUISMO MATERNO		
Tabaquismo	Casos	Controles
SI	18	316
NO	62	934

OR = 0,86 (0,48-1,51) p = 0,5

Los resultados del análisis (Tablas 65 y 66), predicen un efecto protector, aunque los resultados no alcanzan significación estadística, posiblemente debido al tamaño muestral.

TABLA 67. TRISOMIA 13.

DISTRIBUCION POR NIVELES DE CONSUMO MATERNO DE TABACO

Nivel	Casos	Controles
1	4 (80%)	76 (76%)
2	1 (20%)	16 (16%)
3	0 (-)	8 (8%)

$$\chi^2_3 = 0,60 \quad p = 0,9$$

Por consiguiente y a pesar de estos primeros resultados no significativos, hemos analizado también si existían diferencias en función del grado de tabaquismo, para lo cual se ha efectuado una distribución de los casos y de los controles en tres niveles de consumo de tabaco: *nivel 1*, las madres que fumaron entre 1 y 9 cigarrillos al día; *nivel 2*, las que fumaron entre 10 y 19 cigarrillos; y *nivel 3*, en las que se incluyen las madres que fumaron más de 19 cigarrillos al día durante toda la gestación.

Estas distribuciones se muestran en las Tablas 67 y 68, y como puede apreciarse aunque las diferencias no son significativas, los porcentajes de consumos altos son mayores en controles. La ausencia de significación puede muy bien ser debida al pequeño tamaño de la muestra.

TABLA 68. TRISOMIA 18.

DISTRIBUCION POR NIVELES DE CONSUMO MATERNO DE TABACO

Nivel	Casos	Controles
1	13 (72,2%)	222 (71,8%)
2	4 (22,2%)	57 (18,4%)
3	1 (5,6%)	30 (9,7%)

$$X^2_3 = 0,63 \quad p = 0,9$$

2.4.3.- Consumo materno de alcohol.

El análisis de la variable *consumo de alcohol durante la gestación* se justifica por dos motivos. El primero es descartar una hipotética relación sobre una base similar a la que se ha propuesto para el consumo de tabaco, es decir, el consumo de alcohol podría modificar la viabilidad de los fetos trisómicos. El hallazgo de una relación negativa entre el consumo de alcohol y las trisomías, con valores del OR por debajo de la unidad, sería orientativo en este sentido. En segundo lugar, averiguar si un elevado consumo de alcohol, entendido como madres que manifestaron esta condición y por tanto fueron clasificadas como alcohólicas crónicas en el protocolo de recogida de la información, tiene algún papel causal en la aparición de las trisomías.

En las Tablas 69 y 70 se comparan las madres que ingirieron cualquier cantidad de bebidas alcohólicas durante la gestación y las que no lo hicieron, en los dos tipos de trisomías y en sus controles.

TABLA 69. TRISOMIA 13.

CONSUMO MATERNO DE ALCOHOL		
Alcohol	Casos	Controles
SI	7	105
NO	22	357

OR = 1,08 (0,38-2,71) p = 0,8

TABLA 70. TRISOMIA 18.

CONSUMO MATERNO DE ALCOHOL		
Alcohol	Casos	Controles
SI	15	212
NO	65	1032

OR = 1,12 (0,60-2,07) p = 0,7

En ambas tablas se aprecian valores del OR cercanos a la unidad y sin diferencias con los controles. Por otra parte, cuando hemos estudiado el grado de consumo de alcohol, en la trisomía 13 y en sus controles no hemos encontrado ninguna madre bebedora de grandes cantidades de alcohol. Entre los casos con trisomía 18, no existía ninguna madre bebedora de altas dosis de alcohol, mientras que entre los controles existían 2 madres bebedoras habituales de altas dosis de alcohol. De nuestros datos se desprende, por tanto, que el nacimiento de un niño con trisomía 13 ó 18, no guarda relación con la ingesta de alcohol durante la gestación ni, supuestamente, con la ingesta de alcohol en el periodo periconcepcional.

2.4.4.- Consumo materno de cafeína.

El estudio de esta variable viene motivado por los mismos objetivos que se plantearon en el análisis del consumo de alcohol. No podemos analizar el consumo desde una perspectiva cuantitativa, pues la cantidad exacta de cafeína consumida por la madre es un dato que no se recoge en el protocolo de información; pero sí es posible analizar si la madre consumió o no cafeína durante la gestación.

TABLA 71. TRISOMIA 13.		
CONSUMO MATERNO DE CAFEINA		
Cafeína	Casos	Controles
SI	8	53
NO	7	58
OR = 1,25 (0,38-4,17) p = 0,7		

TABLA 72. TRISOMIA 18.

CONSUMO MATERNO DE CAFEINA		
Cafeína	Casos	Controles
SI	19	256
NO	11	162

OR = 1,09 (0,48-2,52) p = 0,8

Como se deduce de los resultados mostrados en las Tablas 71 y 72, el consumo de cafeína durante la gestación no se relaciona con el nacimiento de niños con trisomías 13 y 18.

Los análisis de los factores de riesgo que hemos realizado no han aportado ningún resultado que apoye la supuesta implicación de los factores ambientales en la aparición de las trisomías 13 y 18. De cualquier forma, en la valoración de estos resultados negativos ha de tenerse presente la dificultad que entraña la búsqueda de posibles asociaciones con agentes ambientales en los estudios de las cromosomopatías en recién nacidos vivos. Esto posiblemente es debido a la dificultad que entraña recopilar una información fiable sobre las circunstancias que rodearon a un momento, el de la concepción, que queda muy alejado de la fecha de nacimiento del niño afectado, y del que, seguramente, no se tuvo conciencia.

3.- ANALISIS CLINICO.

Vamos a incluir en este apartado el análisis de los defectos congénitos y de algunas características de los niños con trisomía 13 ó 18. Este análisis, en principio, no pretende investigar las causas de la ocurrencia de las trisomías, sólo intenta definir cuales son aquellos aspectos y rasgos clínicos que caracterizan al recién nacido afectado por una trisomía. La identificación de estas características nos ayudan por un lado, a mejorar la definición o el delineamiento del síndrome clínico y por otro, incrementan el poder discriminatorio en relación con otros cuadros clínicos cuya etiología y pronóstico pudieran ser bien distintos. Desde una perspectiva simplista, para llegar al planteamiento de hipótesis etiológicas, sólo es imprescindible disponer del correspondiente diagnóstico citogenético. Sin embargo, las posibilidades de llegar a elaborar hipótesis causales coherentes, se multiplican si el diagnóstico citogenético se acompaña del conocimiento de las consecuencias que se derivan de ser portador de un cromosoma extra, de cual es el funcionamiento de ese material genético extra, de si existen diferencias en ese funcionamiento dependientes de determinadas características, etc. Por tanto, cuanto más exacta sea la caracterización clínica de un determinado síndrome cromosómico, más precisa será la información sobre el comportamiento biológico del exceso de material genético, y mayores las posibilidades de poder desentrañar las causas últimas de la aparición de estos síndromes.

En este apartado estudiaremos una serie de rasgos que se incluirán en tres bloques titulados "*características del niño*", "*características del parto*", y "*análisis de los defectos congénitos*".

3.1.- Características del niño.

3.1.1.- Sexo.

El conocimiento de la forma en la que se distribuye una muestra de individuos con un determinado síndrome cromosómico, en relación con el sexo, nos informa de cuestiones capitales sobre la biología de la cromosomopatía de que se trate. Conocida la diferente constitución cromosómica entre hembra y varón, ante la constatación de que un síndrome es más frecuentemente en un sexo que en otro, se puede deducir que la ocurrencia de dicho síndrome, está relacionada con esa distinta constitución, o es directamente dependiente de ella. Pero por otro lado, también cabe pensar que las manifestaciones del síndrome puedan ser diferentes en un sexo y en otro, en función de la distinta constitución cromosómica, o que la resistencia o susceptibilidad a los efectos del desbalance cromosómico difiera en ambos sexos. Las diferencias, por razones de sexo, tanto en la expresión como en la susceptibilidad al síndrome, podrían conducir a discrepancias en la viabilidad de los sujetos afectados. Esto conllevaría unas distintas tasas de mortalidad durante el período de desarrollo embrionario, que propiciarían distintas proporciones sexuales en el momento del nacimiento.

Por estos motivos, es necesario realizar el análisis de las proporciones sexuales en el estudio de las trisomías 13 y 18. En este análisis, no podemos utilizar los controles que hemos establecido para este estudio ya que fueron seleccionados por el sexo del niño malformado del que eran control. Se ha utilizado el valor poblacional de la proporción entre varones y hembras, extraído del total de nacimientos controlados por el ECEMC, durante el período estudiado, ya que se recoge separada en los dos sexos.

TABLA 73. TRISOMIA 13.

DISTRIBUCION POR SEXO		
	Casos	R.N.V.
MASCULINO	13	507.481
		$\chi^2_1 = 1,13 \quad p = 0,29$
FEMENINO	18	478.235
M/F	0,7	1,06

En las Tablas 73 y 74 se reflejan los resultados de la comparación entre las proporciones de ambos sexos. Tanto en la trisomía 13 como en la 18 se registra un exceso de hembras. Este exceso no llega a ser significativo en la trisomía 13, posiblemente debido al tamaño muestral, y sí lo es en el caso de la trisomía 18 ($\chi^2_1 = 5,66$; $p = 0,017$).

Esta mayor proporción de hembras que de varones en ambas trisomías no es sorprendente, ya que, como expusimos en la Introducción, ha sido detectada en la práctica totalidad de las poblaciones estudiadas y la mayoría de los autores sugieren que es consecuencia de una mortalidad diferencial intraútero, por la que los embriones o fetos varones con trisomías 13 ó 18 son abortados o fallecen intraútero, más frecuentemente que los fetos trisómicos de sexo femenino.

TABLA 74. TRISOMIA 18.

DISTRIBUCION POR SEXO		
	Casos	R.N.V.
MASCULINO	31	507.481
FEMENINO	50	478.235
M/F	0,6	1,06

$$X^2_1 = 5,66 \quad p = 0,017$$

3.1.2.- Peso al nacimiento y edad gestacional.

Estas son dos variables íntimamente relacionadas, por lo cual se han incluido en un mismo apartado. Hemos realizado el análisis primero de forma separada y luego de forma conjunta. Con respecto al estudio independiente de la variable *peso*, se valorará la comparación de las medias de casos y controles, así como la distribución de casos y controles en grupos de peso ascendentes a intervalos de 500 gramos.

Observamos en las Tablas 75 y 76 que tanto los recién nacidos con trisomía 13 como con trisomía 18, presentan un peso que es significativamente menor que el de los controles ($p < 0,001$). Los resultados muestran que el peso medio de los casos con trisomía 13 es 1.042,5 *gramos* inferior al de sus controles, mientras que el de los casos con trisomía 18 es 1.422,5 *gramos* inferior al de sus controles

TABLA 75. TRISOMIA 13.

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE PESO AL NACIMIENTO

	nº	\bar{X} (grs.)	DE
CASOS	31	2.280,4	602,5
			<i>t = 11,71 p << 0,001</i>
CONTROLES	470	3.322,9	470,8

TABLA 76. TRISOMIA 18.

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE PESO AL NACIMIENTO

	nº	\bar{X} (grs.)	DE
CASOS	79	1.862,9	483,5
			<i>t = 25,47 p << 0,001</i>
CONTROLES	1.270	3.285,4	481,4

En las Tablas 77 y 78 se muestran las distribuciones de los pesos de casos y controles por intervalos. Estos comienzan en el valor de 999 grs. o inferior, para ir aumentando 500 grs en cada estrato hasta acabar en 4.999 grs.

TABLA 77. TRISOMIA 13.

DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES POR INTERVALOS DE PESO

INTERVALOS DE PESO	CASOS		CONTROLES	
	n°	%	n°	%
< 999	1	3,2	0	
1.000 -1.499	3	9,7	1	0,2
1.500 -1.999	3	9,7	2	0,4
2.000 -2.499	12	38,7	10	2,1
2.500 -2.999	8	25,8	91	19,4
3.000 -3.499	4	12,9	197	41,9
3.500 -3.999	0		130	27,7
4.000 -4.499	0		35	7,4
4.500 -4.999	0		4	0,9

$$X^2_8 = 179,2 \quad p << 0,00001$$

TABLA 78. TRISOMIA 18.

DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES POR INTERVALOS DE PESO

INTERVALOS DE PESO	CASOS		CONTROLES	
	n°	%	n°	%
< 999	3	3,8	3	0,2
1.000 -1.499	12	15,2	1	0,1
1.500 -1.999	27	34,2	11	0,9
2.000 -2.499	31	39,2	37	2,9
2.500 -2.999	5	6,3	242	19,1
3.000 -3.499	1	1,3	540	42,5
3.500 -3.999	0		352	27,7
4.000 -4.499	0		79	6,2
4.500 -4.999	0		5	0,4

$$X^2_8 = 750,3 \quad p << 0,00001$$

Tanto la trisomía 13 (Tabla 77) como la 18 (Tabla 78) muestran una distribución diferente ($p < 0,00001$ en los dos casos) a la de sus respectivos controles. Los casos de ambas trisomías tienden a acumularse en los estratos de peso inferiores, no registrándose ninguna trisomía con un peso superior a los 3.500 grs. De este modo, la mayor proporción de casos con trisomía 13 (38,7%) se encuentra en el estrato de peso 2.000 - 2.499 gramos, estrato en el que se observa tan sólo el 2,1% de sus controles. Por su parte, el 39,2% de los casos con trisomía 18 se sitúa en ese mismo estrato de 2.000 - 2.499 gramos, frente al 2,9% de sus controles.

Al estudiar de manera independiente la variable *edad gestacional* expresada en semanas, observamos en la Tabla 79 que la media de edad gestacional de los recién nacidos con trisomía 13 es significativamente inferior a la de sus controles ($p < 0,001$), con una diferencia entre las medias de 3,2 semanas. En cambio en la trisomía 18 no parece existir diferencia con sus controles en la duración de la gestación (Tabla 80).

TABLA 79. TRISOMIA 13.			
COMPARACION DE LAS MEDIAS DE DURACION DE LA GESTACION			
	nº	\bar{X} (sem.)	DE
CASOS	31	36,8	1,8
			$t = 7,88 \quad p < 0,001$
CONTROLES	448	39,6	3,0

TABLA 80. TRISOMIA 18.

COMPARACION DE LAS MEDIAS DE DURACION DE LA GESTACION			
	nº	\bar{X} (sem.)	DE
CASOS	76	38,7	3,6
			$t = 1,91$ NS
CONTROLES	1.221	39,4	3,2

En las Tablas 81 y 82 se han distribuido los casos y controles en los diez grupos en los que se ha dividido la variable *edad gestacional*. Cada grupo o estrato incluye dos semanas, comenzando en la semana 28 o menos de gestación, para acabar en el grupo que comprende las edades gestacionales de 45 o más semanas.

En la Tabla 81 apreciamos que los casos con trisomía 13 tienden a acumularse en las edades gestacionales cortas, por debajo de la semana 38. Presentan, por tanto, una distribución desplazada hacia la izquierda, siendo las diferencias con sus controles estadísticamente significativas. También podemos comprobar en la Tabla 82, que los casos con trisomía 18 se distribuyen de forma diferente a sus controles, sin embargo en esta ocasión los casos tienden a acumularse en las edades gestacionales postérmino, con un máximo en el estrato de 41-42 semanas de gestación. Además, la frecuencia en las edades gestacionales por debajo de la semana 36, es mayor en las trisomías 18 que en sus controles. Probablemente esta tendencia a acumularse en ambos extremos de la tabla, ésto es, en edades gestacionales cortas y prolongadas, sea la explicación a una falta de significación estadística cuando se han comparado

las medias de la edad gestacional de los recién nacidos con trisomía 18 y sus controles.

TABLA 81. TRISOMIA 13.

DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES POR SEMANAS DE GESTACION

SEMANAS DE GESTACION	CASOS		CONTROLES	
	nº	%	nº	%
< 28	1	3,2	0	
29-30	0		1	0,2
31-32	1	3,2	1	0,2
33-34	3	9,7	4	0,9
35-36	8	25,8	17	3,8
37-38	10	32,3	65	14,5
39-40	5	16,1	227	50,7
41-42	2	6,5	118	26,3
43-44	1	3,2	13	2,9
> 45	0		2	0,4

$$X^2_9 = 80,7 \quad p << 0,00001$$

Al estar el peso y la edad gestacional estrechamente relacionados, es necesario el análisis conjunto de las dos variables, para que podamos discernir si los recién nacidos con trisomías tienen bajo peso para su edad gestacional, o bien el bajo peso que hemos observado queda justificado por unas gestaciones más cortas. En las Gráficas 6 a 9 hemos representado, para cada sexo, los pesos por edad gestacional de los casos con trisomías 13 y 18, en las curvas de crecimiento que han sido elaboradas sobre nuestra población de recién nacidos sanos (Martínez-Frías y cols., 1990b). Podemos observar en la primera gráfica (nº 6) que con la excepción de tres, todos los puntos que representan los pesos de las hembras con trisomía 13, se sitúan

en la parte inferior de la gráfica, es decir por debajo de la media, en todas las edades gestacionales, con un porcentaje elevado de casos por debajo del percentil 3. En la Gráfica 7 se representan los pesos de los varones con trisomía 13, y observamos que todos los puntos quedan por debajo de la media y un 38% de los casos (5/13) se sitúa por debajo del percentil 3.

TABLA 82. TRISOMIA 18.

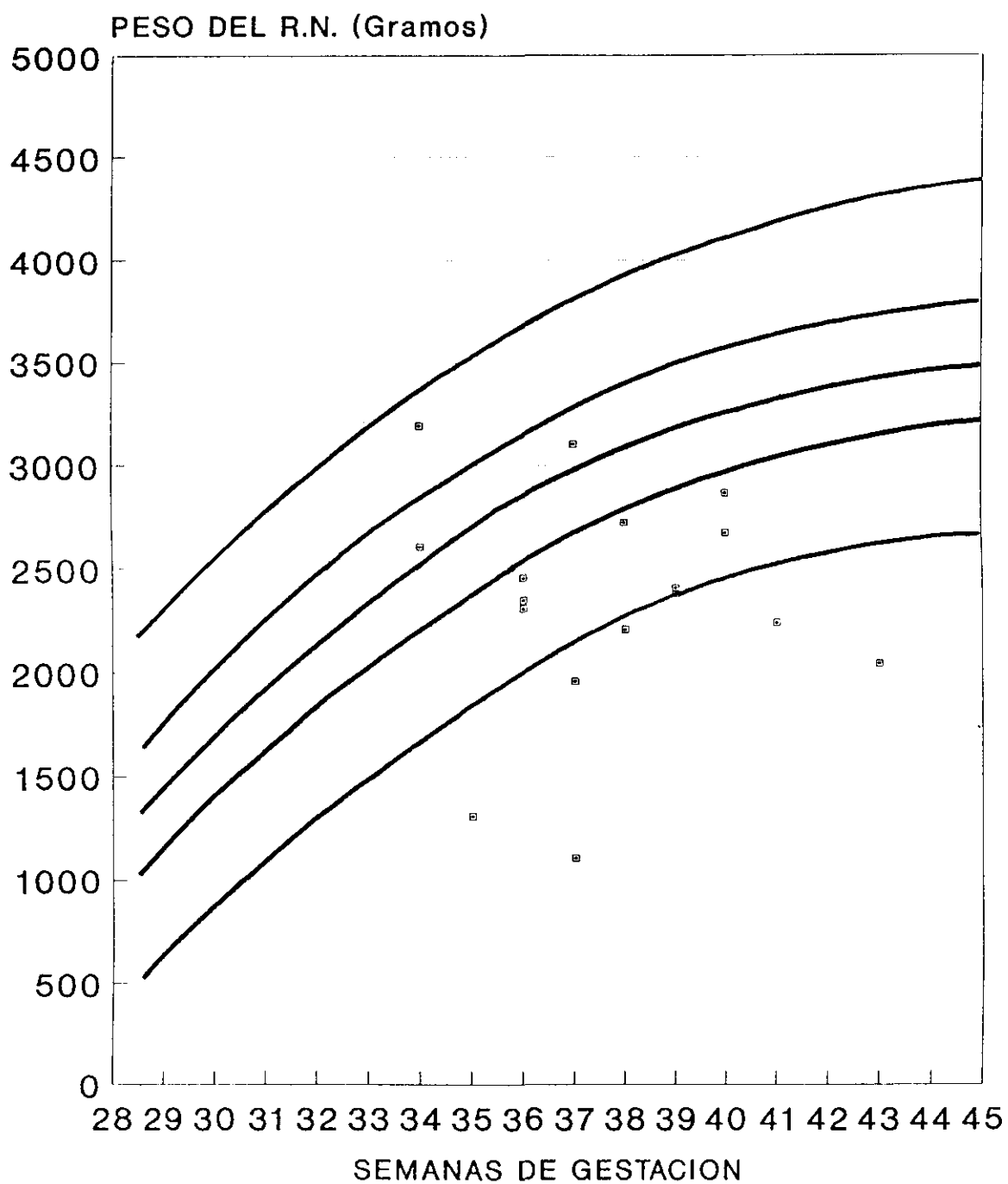
DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES POR SEMANAS DE GESTACION

SEMANAS DE GESTACION	CASOS		CONTROLES	
	nº	%	nº	%
< 28	2	2,6	4	0,3
29-30	1	1,3	3	0,2
31-32	2	2,6	4	0,3
33-34	5	6,6	15	1,2
35-36	7	9,2	50	4,1
37-38	12	15,8	180	14,7
39-40	14	18,4	634	51,9
41-42	27	35,5	282	23,1
43-44	6	7,9	40	3,3
> 45	0		9	0,7

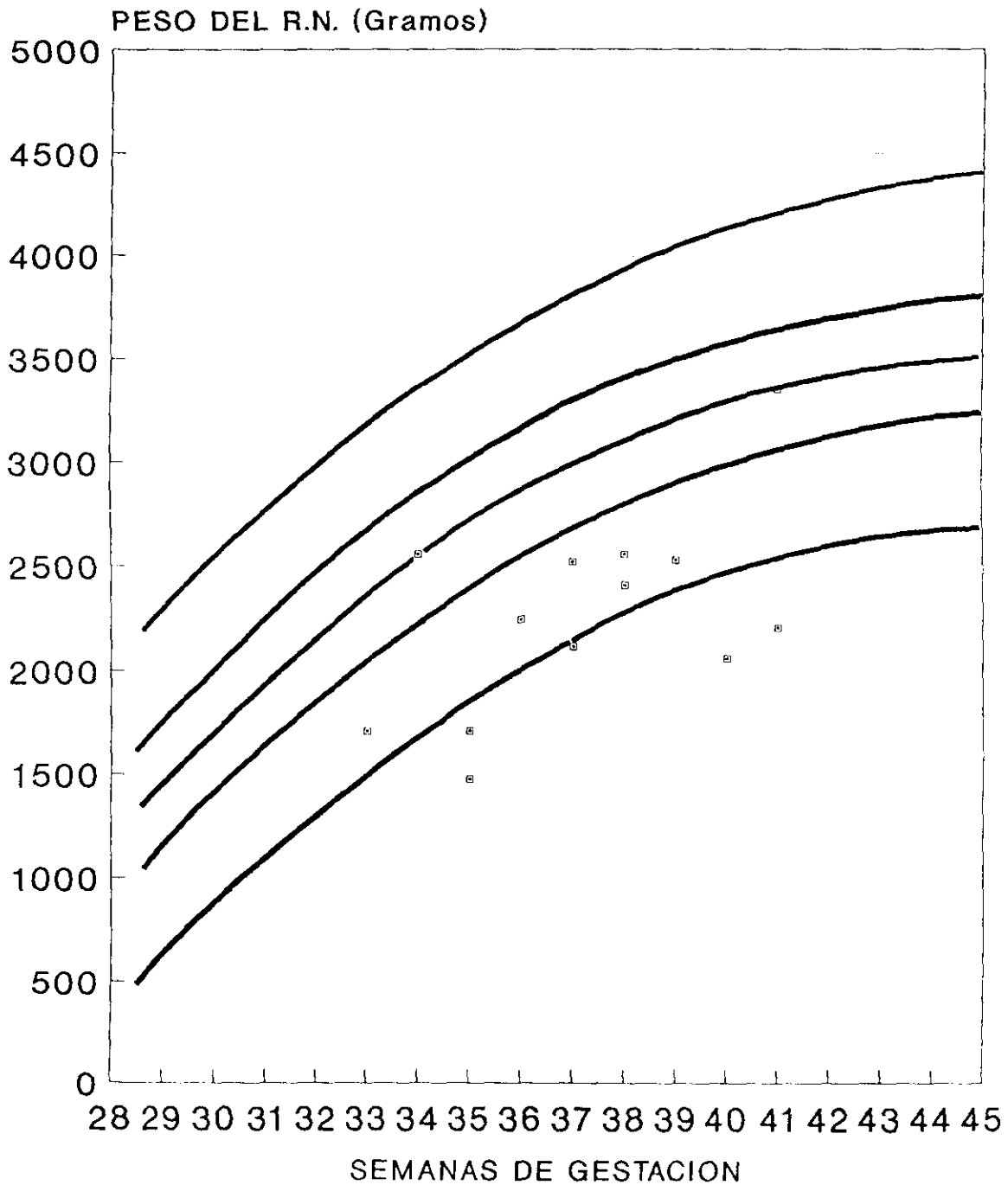
$$X^2_9 = 62,2 \quad p << 0,00001$$

GRAFICA 6

PERCENTILES DE PESO/EDAD GESTACIONAL PARA HEMBRAS CON TRISOMIA 13

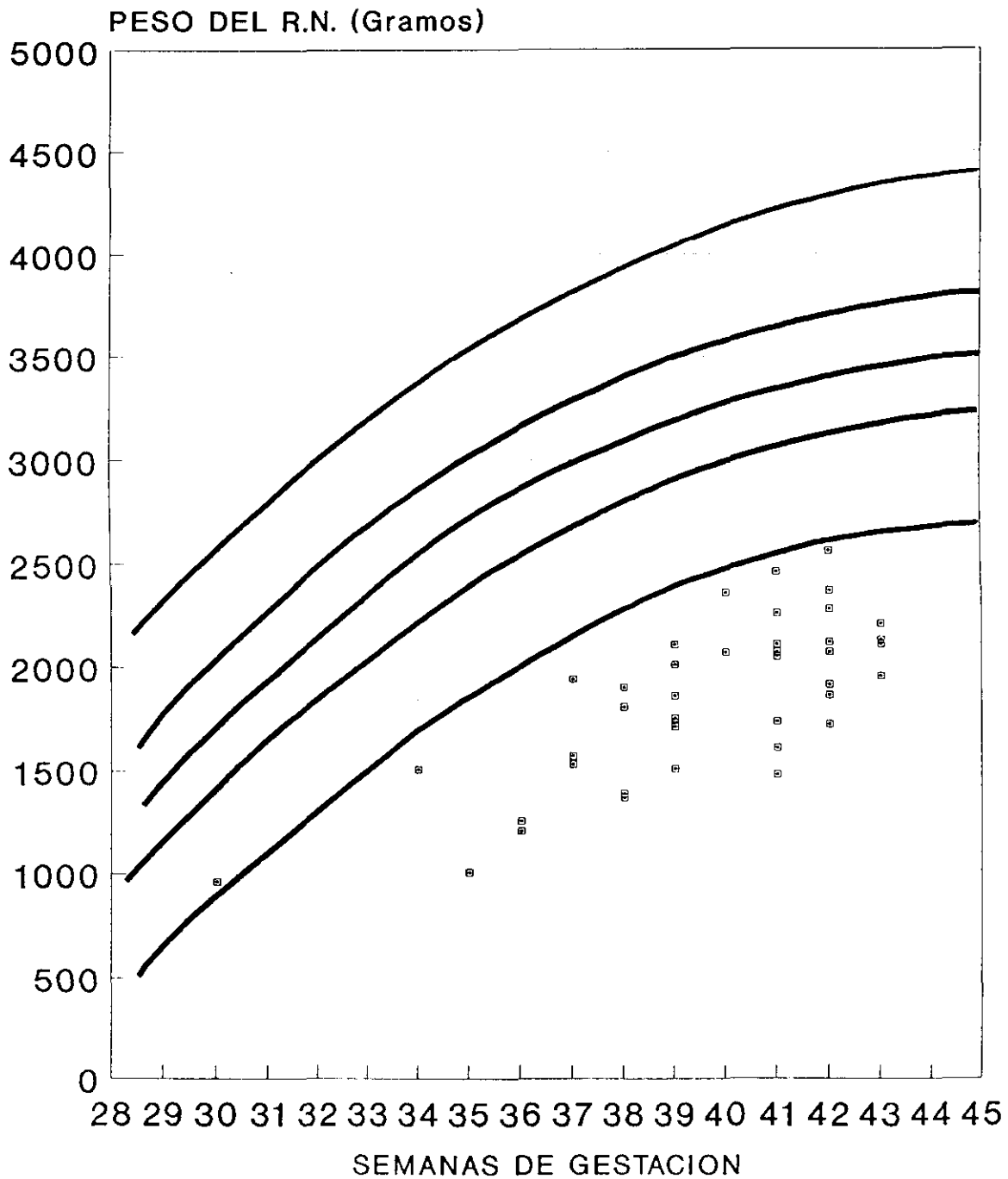


PERCENTILES DE PESO/EDAD GESTACIONAL PARA VARONES CON TRISOMIA 13

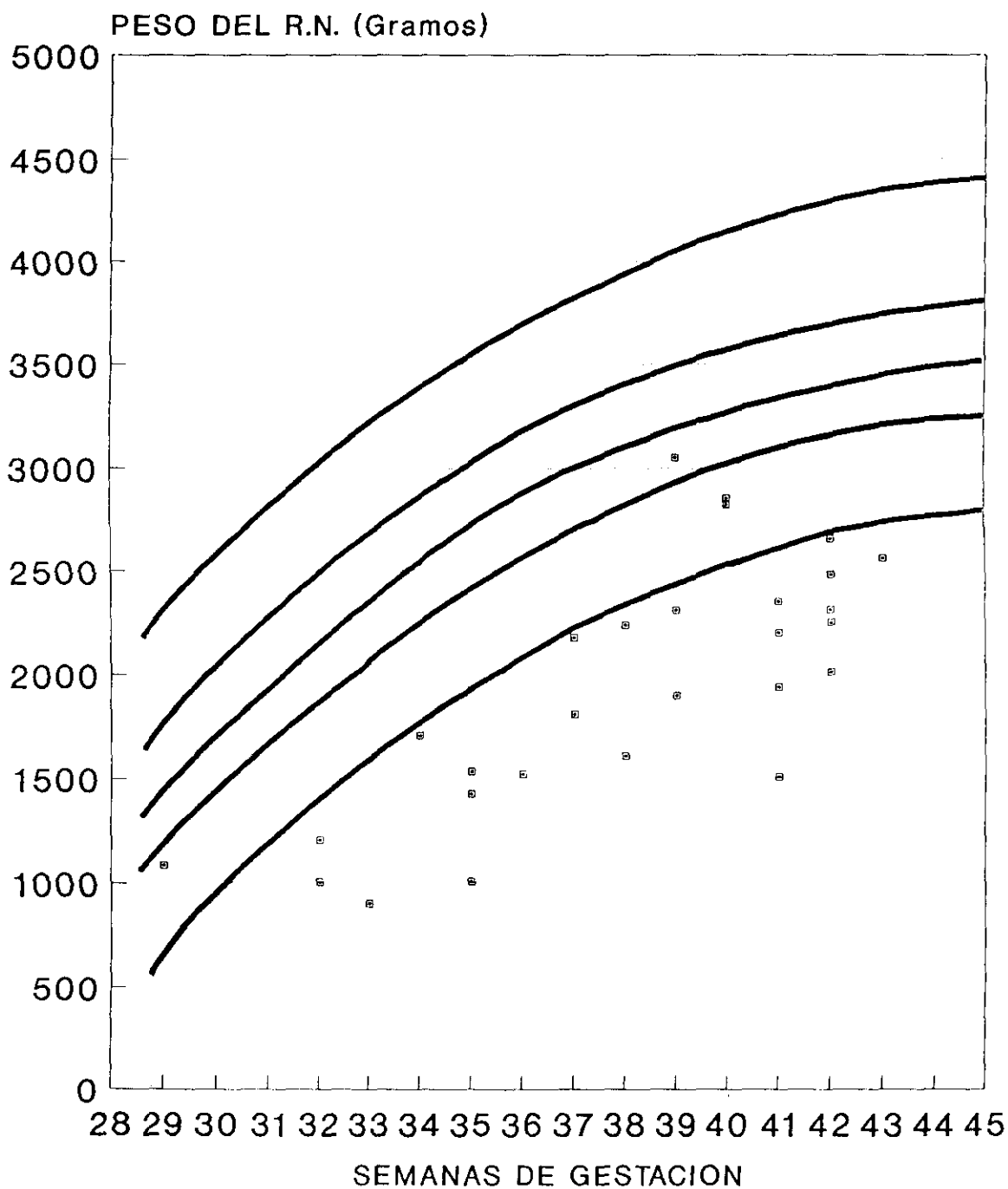


GRAFICA 8

PERCENTILES DE PESO/EDAD GESTACIONAL PARA HEMBRAS CON TRISOMIA 18



PERCENTILES DE PESO/EDAD GESTACIONAL PARA VARONES CON TRISOMIA 18



Con respecto a las hembras con trisomía 18 (Gráfica 8), todos los casos, excepto uno, están por debajo del percentil 3 en todas las edades gestacionales. El caso restante tenía una edad gestacional de 30 semanas y su peso era ligeramente superior al correspondiente al percentil 3 para esa edad gestacional.

De forma similar el 86% (24/28) de los varones con trisomía 18 (Gráfica 9), está por debajo del percentil 3. De los casos restantes, tres tienen un peso inferior al percentil 25, y el cuarto caso un peso por debajo del percentil 50.

3.1.3.- Grupo sanguíneo y factor Rh.

Como se comentó en el estudio de los *grupos sanguíneos y factor Rh* parentales, la detección de una posible relación entre estas variables y la aparición de trisomías, podría ser un indicador de la existencia de constituciones genéticas con una particular tendencia para asociarse con las trisomías. El análisis de estas variables en los recién nacidos afectados pretende cumplir el mismo objetivo. En el supuesto de hallarse una asociación con alguna de las variables, ésta podría interpretarse de varias maneras. Es posible que determinados genotipos ante ciertos agentes que no conocemos, denoten una mayor proclividad a desarrollar fenómenos de no disyunción. Contrariamente, también es posible asumir que no existe una susceptibilidad diferente para la generación de trisomías, pero sí puede haber una diferencia en la viabilidad de los embriones. Esto es, los distintos genotipos pueden reaccionar de manera diferente ante un estado trisómico, de modo que algunos fueran incompatibles con el desarrollo embrionario, más allá de un determinado momento en el que serían espontáneamente abortados, mientras que otros mantuvieran la capacidad para llevar al embrión-feto hasta el final de la gestación.

Con el propósito de analizar estas hipótesis, hemos estudiado las distribuciones de los casos y los controles en los cuatros tipos de *grupos sanguíneos*: A, B, AB, O. Los resultados se muestran en las Tablas 83 y 84.

TABLA 83. TRISOMIA 13.

GRUPOS SANGUINEOS DE LOS RECIEN NACIDOS

	Casos	Controles
A	13	141
B	1	32
AB	1	14
O	2	122

$$X^2_3 = 6,88 \quad p = 0,07$$

TABLA 84. TRISOMIA 18.

GRUPOS SANGUINEOS DE LOS RECIEN NACIDOS

	Casos	Controles
A	24	408
B	4	78
AB	3	27
O	31	406

$$X^2_3 = 1,84 \quad p = 0,6$$

Los resultados demuestran que, en la presente muestra, no existe ninguna asociación preferente entre algún grupo sanguíneo y las trisomía 13 y 18.

También se ha comparado el tipo de *factor Rh* entre los casos y los controles. Las diferencias no han sido estadísticamente significativas: el 88,2% de las trisomías 13 presentaba un factor Rh positivo frente al 83,2% de sus controles ($p= 0,7$), mientras que para la trisomía 18, el 87,1% era también Rh positivo frente al 84,9% de los controles ($p= 0,7$).

3.1.4.- Mortalidad.

La mortalidad en los tres primeros días de vida, que es el periodo que cubre nuestro estudio, fue enormemente alta tanto en los recién nacidos con trisomía 13 como en los afectados por la trisomía 18. De los 37 casos con trisomía 13 que hemos utilizado para el estudio clínico, 35 tenían especificado el dato acerca de la supervivencia o fallecimiento durante los tres primeros días. De estos 35 pacientes, 12 (34,2%) fallecieron dentro de las primeras 72 horas de vida. Entre los 469 controles de estas trisomías 13, cuatro (0,8%) fallecieron en estas 72 primeras horas de vida ($p= 0,0000000$)

Por su parte, los 81 recién nacidos que componían la presente muestra de trisomía 18, tenían especificado el dato sobre la supervivencia. En 28 casos (34,5%) se produjo el fallecimiento dentro de los tres primeros días de vida. No se produjo ningún fallecimiento durante los tres primeros días de vida entre los 1.261 controles de estos pacientes con trisomías 18 ($p= 0,0000000$).

Como era de esperar la mortalidad en los tres primeros días de vida es muy superior en ambas trisomías que en la población de controles, con diferencias muy significativas.

3.2.- Características del parto.

Incluimos en este apartado tanto cualidades propias del parto como son el *tipo de parto*, o la *presentación del feto*, como otros datos que aunque no lo son, sí guardan cierta relación con el parto, como es toda la información referente a la *placenta* y al *cordón umbilical*. El análisis de estas variables tiene por objeto mejorar nuestro conocimiento sobre el comportamiento último de las trisomías, para la mejor caracterización de todas las manifestaciones del estado trisómico.

3.2.1.- Tipo de parto y presentación del parto.

Hemos analizado el *tipo de parto* y la *presentación al parto* en las dos clases de trisomías. Las Tablas 85 a 86 muestran los resultados del análisis.

Las gestaciones de los niños con trisomía 18 acaban con una presentación no cefálica y en un parto inducido, con una frecuencia superior a la de la población de controles (Tabla 88: $p=0,0000000$ y Tabla 86: $p=0,00007$, respectivamente). En la trisomía 13, no existen diferencias con los controles en lo que respecta al tipo de parto (Tabla 85), pero sí en la presentación al parto, siendo significativamente mayor el porcentaje de presentaciones no cefálicas entre los pacientes con trisomía 13 (Tabla 87: $p=0,007$).

TABLA 85. TRISOMIA 13.

TIPO DE PARTO				
	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
INDUCIDO	1	3,7	20	4,8
ESPONTANEO	26	96,3	394	95,2
<i>p Fisher = 0,99</i>				

TABLA 86. TRISOMIA 18.

TIPO DE PARTO				
	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
INDUCIDO	11	20,75	53	4,79
ESPONTANEO	42	79,25	1.054	95,21
<i>p Fisher = 0,00007</i>				

TABLA 87. TRISOMIA 13.

PRESENTACION AL PARTO

	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
NO CEFALICA	5	16,67	17	3,62
CEFALICA	25	83,33	452	96,38

p Fisher = 0,007

TABLA 88. TRISOMIA 18.

PRESENTACION AL PARTO

	Casos		Controles	
	nº	%	nº	%
NO CEFALICA	25	32,47	39	3,09
CEFALICA	52	67,53	1.223	96,91

p Fisher = 0,0000000

3.2.2.- Placenta y cordón umbilical.

La placenta y el cordón umbilical tienen una estrecha relación con el feto. Es importante definir las características de estos órganos ya que, es posible que de ellas dependa en buena medida la viabilidad de los embriones trisómicos.

Hemos comparado la media del *peso de la placenta* en los embarazos trisómicos, con la del total de controles del ECEMC que tenían este dato especificado. En las Tablas 89 y 90 mostramos los resultados de esta comparación para las trisomías 13 y 18, respectivamente. En ambas trisomías el peso de la placenta era significativamente menor que en los controles ($p < 0,01$ en la 13 y $p < 0,001$ en la 18).

TABLA 89. TRISOMIA 13.			
PESO DE LA PLACENTA			
	nº	Media	DE
CASOS	7	463,5	100,9
$t = 2,97 \quad p < 0,01$			
CONTROLES	5.475	615,4	135,1

Con respecto al cordón umbilical, se ha analizado la longitud y el número de vasos, en aquellos niños en los que estaba especificada esta información. Los resultados de la comparación de las medias de la longitud del cordón entre casos y controles, se

reflejan en las Tablas 91 y 92. La media de la longitud del cordón en los casos con trisomía 13 es muy similar a la de los controles, contrariamente a lo que sucede en los casos con trisomía 18. La longitud media del cordón de estos últimos es de 47,7 cms, frente a los 58,12 cms de los controles ($p < 0,05$).

TABLA 90. TRISOMIA 18.

PESO DE LA PLACENTA			
	nº	Media	DE
CASOS	20	361,5	150,4
			$t = 8,38 \quad p < 0,001$
CONTROLES	5.475	615,4	135,1

TABLA 91. TRISOMIA 13.

LONGITUD DEL CORDON UMBILICAL			
	nº	Media	DE
CASOS	5	64,0	5,4
			$t = 0,18 \quad NS$
CONTROLES	3.540	58,12	14,9

TABLA 92. TRISOMIA 18.

LONGITUD DEL CORDON UMBILICAL			
	nº	Media	DE
CASOS	9	47,7	7,9
			<i>t = 2,08 p < 0,05</i>
CONTROLES	3.540	58,12	14,9

TABLA 93. TRISOMIA 13.

NUMERO DE VASOS DEL CORDON UMBILICAL				
	2 VASOS	%	3 VASOS	%
CASOS	3	22,1	10	76,9
CONTROLES	103	0,9	10.885	99,1

p Fisher = 0,0002

Los resultados de la comparación del número de vasos contenido en el cordón se pueden observar en las Tablas 93 y 94.

TABLA 94. TRISOMIA 18.				
NUMERO DE VASOS DEL CORDON UMBILICAL				
	2 VASOS	%	3 VASOS	%
CASOS	8	19,0	34	81,0
CONTROLES	103	0,9	10.885	99,1
<i>p</i> Fisher = 0,0000000				

Como podemos apreciar, el porcentaje de arterias umbilicales únicas es significativamente mayor, tanto en los casos de trisomía 13 ($p= 0,0002$), como en los casos de trisomía 18 ($p= 0,0000000$), cuando los comparamos con los controles.

3.3- Análisis de los defectos congénitos.

Dentro de este apartado hemos estudiado los *defectos* y el *patrón malformativo* de los niños con trisomías 13 y 18. El estudio incluye la descripción de todos los defectos detectados y su frecuencia sobre el total de casos, el análisis de los patrones malformativos reconocidos en los recién nacidos, el estudio de la especificidad tanto

de los defectos como de los patrones, y por último, el análisis comparativo de los defectos entre la trisomía 13 y la trisomía 18.

3.3.1.- Descripción de los defectos: tipos y localización.

En la Tabla 95 se muestran de manera conjunta todos los defectos detectados en la presente muestra de casos con trisomías 13 y 18. En la tabla se señala el número de veces que se ha observado el defecto y el porcentaje de casos que lo presentaban.

Como se comentó en la sección de Material y Métodos, en la trisomía 13 se han incluido 6 nuevos casos que presentaban la trisomía como consecuencia de diversas translocaciones con otros cromosomas del grupo D. En estos pacientes, los defectos y el patrón clínico no tienen porqué ser diferentes de los que acompañan a la forma libre de la trisomía, ya que el material genético activo que se encuentra en exceso, es el mismo en ambas clases de trisomía. También en la trisomía 18 se han incluido 6 casos que nacieron muertos. Por tanto, los porcentajes que se manejan en el comentario de los defectos, y los que se incluyen en la Tabla 95, están referidos a un total de 37 casos en la trisomía 13, y a 87 casos en la trisomía 18.

Todos los pacientes con trisomía 13 presentaron defectos detectables en el momento del nacimiento mediante una simple exploración física. Todos ellos mostraron al menos una malformación mayor y uno o varios defectos menores. Igualmente, todos los pacientes con trisomía 18 mostraron también diversos defectos en el momento del nacimiento, si bien el cuadro clínico en algunas ocasiones no incluía malformaciones externas mayores.

TABLA 95

DEFECTOS DETECTADOS EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18

AREA Y DEFECTOS	TRISOMIA 13		TRISOMIA 18	
	nº	%	nº	%
1.- AREA CRANEOFACIAL	37	100,0	78	89,6
Agenesia de premaxila	6	16,2	0	-
Anoftalmía	4	10,8	0	-
Anomalía de D.A.O.M.	0	-	3	3,4
Apéndices preauriculares	0	-	6	6,8
Aplasia de cutis en cuero cabelludo	9	24,3	0	-
Blefarofimosis	4	10,8	26	29,8
Braquicefalia	0	-	2	2,2
Ciclopia	2	5,4	1	1,1
Dehiscencia de suturas craneales	2	5,4	9	10,3
Desproporción craneofacial	0	-	15	17,2
Dientes neonatales	0	-	1	1,1
Dolicocefalia	0	-	8	9,1
Encefalocele	1	2,7	3	3,4
Enoftalmos	2	5,4	0	-
Epicantus	0	-	4	4,5
Exoftalmos	0	-	2	2,2
Filtrum largo y/o borrado	0	-	4	4,5
Frente prominente	0	-	2	2,2
Glosptosis	0	-	1	1,1
Hendiduras palpebrales antimong.	0	-	5	5,7
Hipertelorismo	1	2,7	14	16,1
Hipertrofia de encías	2	5,4	1	1,1
Hipoplasia nasal	4	10,8	6	6,8
Hipotelorismo	3	8,1	0	-
Labio leporino	14	37,8	9	10,3
Lengua bífida	1	2,7	0	-
Macrocefalia	0	-	2	2,2
Microcefalia	10	27,0	4	4,5
Microftalmia	18	48,6	11	12,6
Microglosia	0	-	1	1,1
Micro-retrognatia	4	10,8	40	45,9
Microstomía	0	-	20	22,9
Microtia	0	-	2	2,2
Narinas antevertidas	0	-	2	2,4

TABLA 95 (cont.)

DEFECTOS DETECTADOS EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18

AREA Y DEFECTOS	TRISOMIA 13		TRISOMIA 18	
	nº	%	nº	%
1.- AREA CRANEOFACIAL (cont.)				
Nevus pigmentado	1	2,7	0	-
Occipucio prominente	0	-	21	24,1
Orejas displásicas	18	48,6	33	37,9
Paladar hendido	2	5,4	5	5,7
Paladar ojival	0	-	15	17,2
Plagiocefalia	0	-	1	1,1
Ptosis palpebral	0	-	1	1,1
Sinofridia	2	5,4	0	-
Trigonocefalia	0	-	2	2,2
2.- CUELLO, TRONCO	16	43,2	50	57,4
Ano imperforado	0	-	1	1,1
Ausencia de costillas	3	8,1	10	11,4
Costilla cervical	0	-	1	1,1
Cuello corto	6	16,2	7	8,0
Desplazamiento del esfinter anal	0	-	2	2,2
Diastasis de rectos	0	-	3	3,4
Ectopia cordis	0	-	1	1,1
Esternón corto	0	-	11	12,6
Hemivértebras	0	-	2	2,2
Hernia inguinal	0	-	2	2,2
Hernia umbilical	0	-	2	2,2
Hipoplasia de caja torácica	1	2,7	0	-
Hipoplasia de clavículas	0	-	1	1,1
Hipoplasia de costillas	0	-	4	4,5
Hipoplasia de mamilas	1	2,7	0	-
Hipoplasia de m. pectoral mayor	0	-	1	1,1
Hipoplasia de sacro	0	-	1	1,1
Implantación baja del cabello	0	-	1	1,1
Mamilas separadas	0	-	9	10,3
Onfalocele	4	10,8	9	10,3

TABLA 95 (cont.)

DEFECTOS DETECTADOS EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18

AREA Y DEFECTOS	TRISOMIA 13		TRISOMIA 18	
	nº	%	nº	%
2.- CUELLO, TRONCO (cont.)				
Pectus carinatum	1	2,7	4	4,5
Pelvis hipoplásica	0	-	4	4,5
Piel redundante en cuello	0	-	3	3,4
Pterigium colli	1	2,7	5	5,7
3.- EXTREMIDADES				
	33	89,1	83	95,4
Agen./hipoplasia falanges MM.SS.	0	-	5	5,7
Agen./hipoplasia falanges MM.II.	0	-	8	9,1
Agen./hipoplasia uñas	0	-	22	25,2
Agen./hipoplasia primer metacarpiano	0	-	10	11,4
Agen./hipoplasia primer metatarsiano	0	-	5	5,7
Ausencia de crestas dérmicas	0	-	1	1,1
Ausencia de dedos manos	1	2,7	0	-
Camptodactilia	0	-	3	3,4
Clinodactilia	4	10,8	6	6,8
Contracturas	3	8,1	29	33,3
Desviación cubital de manos	4	10,8	2	2,2
Desviación radial de manos	0	-	9	10,3
Ectrodactilia	1	2,7	0	-
Hipoplasia de antebrazo	0	-	4	4,5
Hipoplasia de radio	0	-	3	3,4
Linfedema	0	-	1	1,1
Luxación de caderas	2	5,4	4	4,5
Luxación de muñecas	0	-	1	1,1
Luxación de rodillas	1	2,7	2	2,2
Malposición dedos MM.SS.	2	5,4	46	52,8
Malposición dedos MM.II.	0	-	1	1,1
Malposición de pies (no "mecedora")	6	16,2	13	14,9
Pie en "mecedora"	8	21,6	41	47,1
Pliegue simiesco	0	-	9	10,3
Polidactilia de local. no especif.	1	2,7	0	-

TABLA 95 (cont.)

DEFECTOS DETECTADOS EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18

AREA Y DEFECTOS	TRISOMIA 13		TRISOMIA 18	
	nº	%	nº	%
3.- EXTREMIDADES (cont.)				
Polidactilia preaxial	1	2,7	1	1,1
Polidactilia postaxial	24	64,8	2	2,2
Polisindactilia postaxial	1	2,7	1	1,1
Polisindactilia preaxial	1	2,7	0	-
Primer dedo pie dorsiflexionado	0	-	12	13,7
Pulgar hipoplásico	0	-	6	6,8
Sindactilia	3	8,1	17	19,5
4.- S. N. C. Y OJOS	27	72,9	17	19,5
SIST. NERVIOSO CENTRAL	13	35,1	15	17,2
Ag. de bulbo, cintas, o tractos olfatorios	7	18,9	0	-
Ag./hipoplasia del cuerpo caloso	4	10,8	0	-
Ag./hipoplasia de hipófisis	1	2,7	1	1,1
Ag./hipoplasia de lámina cribosa	1	2,7	0	-
Ag./hipoplasia del nervio óptico	2	5,4	0	-
Anomalia se Arnold Chiari	0	-	3	3,4
Ciclopia	2	5,4	0	-
Encefalocele	1	2,7	3	3,4
Espina bífida	0	-	6	6,8
Fusión de tálamos	1	2,7	0	-
Heterotopias neuronales en cerebro	3	8,1	0	-
Hidrocefalia	0	-	4	4,5
Hipoplasia cerebelosa	0	-	1	1,1
Hipoplasia de opérculos frontales	1	2,7	0	-
Holoprosencefalia alobar	1	2,7	0	-
Holoprosencefalia semilobar	1	2,7	0	-
Holoprosencefalia sin especificar tipo	2	5,4	0	-
Microcefalia	10	27,0	4	4,5
Paquigiria	1	2,7	0	-
Polimicrogria	1	2,7	0	-
Ventrículo cerebral único	3	8,1	0	-

TABLA 95 (cont.)

DEFECTOS DETECTADOS EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18

AREA Y DEFECTOS	TRISOMIA 13		TRISOMIA 18	
	nº	%	nº	%
4.- S. N. C. Y OJOS (cont.)				
OJOS	23	74,1	2	2,2
Aniridia	1	2,7	0	-
Anoftalmía	4	10,8	0	-
Coloboma de coroides	0	-	1	1,1
Coloboma de iris	4	10,8	1	1,1
Displasia de retina	1	2,7	0	-
Microftalmía	18	48,6	0	-
Opacidad corneal	3	8,1	1	1,1
5.- CARDIOVASC. Y RESP.				
	11	29,7	43	49,4
Alteraciones de la conducción	0	-	2	2,2
Atresia de coanas	1	2,7	1	1,1
Atresia de la pulmonar	1	2,7	0	-
Aurícula única	0	-	1	1,1
Canal atrio-ventricular	0	-	1	1,1
Cardiopatía no especificada	2	5,4	7	8,0
Coartación de la aorta	0	-	2	2,2
Comunicación interauricular	2	5,4	10	11,4
Comunicación interventricular	5	13,5	26	29,8
Corazón izquierdo hipoplásico	1	2,7	0	-
Dextrocardias	0	-	2	2,2
Doble salida ventrículo drcho.	0	-	2	2,2
Drenaje venoso anómalo	1	2,7	0	-
Hendidura traqueal	0	-	1	1,1
Hipoplasia pulmonar	1	2,7	1	1,1
Insuficiencia valvular	0	-	6	6,8
Persistencia del ductus	2	5,4	12	13,7
Persistencia de la cava sup. izq.	1	2,7	0	-
Ventrículo único	0	-	1	1,1

TABLA 95 (cont.)

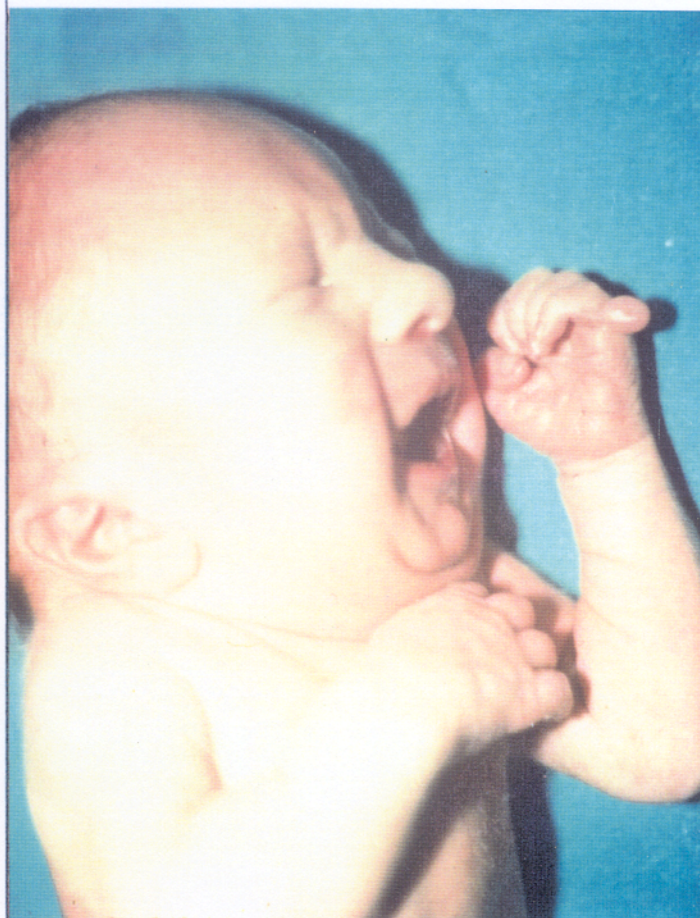
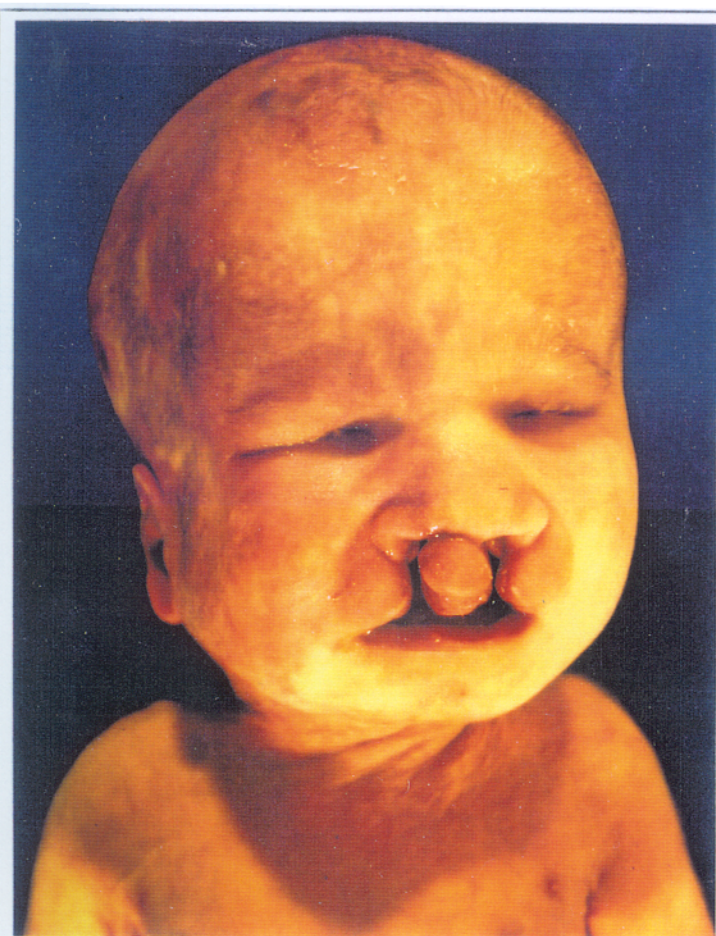
DEFECTOS DETECTADOS EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18

AREA Y DEFECTOS	TRISOMIA 13		TRISOMIA 18	
	nº	%	nº	%
6.- RIÑÓN Y VIAS URINAR.	11	29,7	15	17,2
<i>Agenesia renal unilateral</i>	0	-	2	2,2
<i>Dilatación pielocalicial</i>	1	2,7	3	3,4
<i>Displasia renal</i>	1	2,7	3	3,4
<i>Divertículo de vejiga</i>	0	-	1	1,1
<i>Duplicación de uréter</i>	2	5,4	2	2,2
<i>Duplicación renal</i>	1	2,7	1	1,1
<i>Fusiones renales</i>	1	2,7	6	6,8
<i>Hidronefrosis</i>	2	5,4	1	1,1
<i>Megauréter</i>	0	-	2	2,2
<i>Nefromegalia</i>	5	13,5	0	-
7.- OTROS ORG. INTERNOS	7	18,9	21	24,1
<i>Atresia de esófago</i>	0	-	10	11,4
<i>Atresia de íleo</i>	1	2,7	0	-
<i>Bazo supernumerario</i>	1	2,7	2	2,2
<i>Ciego móvil</i>	1	2,7	0	-
<i>Divertículo de Meckel</i>	3	8,1	2	2,2
<i>Ectopia pancreática</i>	1	2,7	0	-
<i>Estenosis hipertrófica del píloro</i>	0	-	1	1,1
<i>Hepatomegalia</i>	1	2,7	3	3,4
<i>Hernia diafragmática</i>	2	5,4	5	5,7
<i>Heterotopia esplénica</i>	1	2,7	0	-
<i>Hiperplasia de suprarrenales</i>	1	2,7	0	-
<i>Hiperplasia pancreática</i>	1	2,7	0	-
<i>Hipoplasia de ovario</i>	0	-	1	1,1
<i>Hipoplasia se suprarrenales</i>	0	-	3	3,4
<i>Hipoplasia de timo</i>	0	-	2	2,2
<i>Hipoplasia de tiroides</i>	0	-	1	1,1
<i>Malrotación intestinal</i>	3	8,1	1	1,1
<i>Microcolon</i>	1	2,7	0	-

TABLA 95 (cont.)

DEFECTOS DETECTADOS EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18				
AREA Y DEFECTOS	TRISOMIA 13		TRISOMIA 18	
	nº	%	nº	%
8.- GENITALES	17	45,9	23	26,4
HEMBRAS	4/22	18,1	7/53	13,2
Hipertrofia de clítoris	0	-	4	7,5
Hipoplasia de labios mayores	0	-	3	5,6
Hipoplasia de labios menores	0	-	1	1,8
Septum vaginal	1	4,5	0	-
Sinequia de labios menores	0	-	2	3,7
Utero bicornue	2	9,0	0	-
Utero tabicado	1	4,5	0	-
VARONES	13/15	86,6	16/34	47,0
Criptorquidia	12	80,0	15	41,1
Escroto bífido	0	-	1	2,9
Hidrocele	1	6,6	0	-
Hipoplasia de pene	6	40,0	1	2,9
9.- OTRAS ALTERACIONES	2	5,4	13	14,9
Edema generalizado	0	-	1	1,1
Hipertonía	2	5,4	4	4,5
Hipertriosis	0	-	3	3,4
Hipotonía	0	-	5	5,7

A continuación comentaremos los principales defectos siguiendo el mismo orden de sistemas o áreas corporales utilizado en la Tabla 99.



B

C

FIGURA 7

Aspectos clínicos de la Trisomía 13:

A. Aplasia cutánea en el vértice craneal; B. Aspecto facial de un paciente con microftalmía y fisura labial bilateral; C. Vista lateral de la cara de un paciente con polidactilia postaxial.

1.- AREA CRANEOFACIAL.

El 100% de los casos con trisomía 13 mostraron alteraciones del área craneofacial. El defecto más frecuente en esta área fue la microftalmía o anoftalmía (Figura 7b) que afectaba a 22 pacientes (59,4%). Los siguientes defectos en orden de frecuencia fueron las anomalías de la oreja (displasia o ausencia de alguna estructura) con 18 casos (48,6%), las fisuras del labio, con o sin paladar hendido, con 14 casos (37,8%). El labio leporino (Figura 7b) fue bilateral en 12 de los 14 casos, mientras en los otros 2 casos fue unilateral. La microcefalia con 10 casos (27%), y las aplasias cutáneas en el cuero cabelludo (Figura 7a) con 9 casos (24,3%), fueron las siguientes anomalías más habituales.

El 89,6% (78/87) de los pacientes con trisomía 18 tuvieron defectos en el área craneofacial. El 45,9% de los casos tenían micrognatia o retrognatia (Figura 8a). El 37,9% (33/87) tenían orejas con una incorrecta configuración o displásicas. Blefarofimosis bilateral fue observada en el 29,8% (26/87) de los casos. El occipucio fue prominente casi en la cuarta parte de los pacientes (24,1%, 21/87), y la boca tenía un tamaño inferior al normal en el 22,9% (20/87) de los casos (Figura 8a).

La siguiente anomalía craneofacial en orden de frecuencia fue el paladar ojival que fue detectado en un 17,2% (15/87) de los pacientes con trisomía 18 que componían esta muestra. Una desproporción craneofacial, con cara pequeña y habitualmente de forma triangular, se observó también en el 17,2% (15/87) de los pacientes. Un hipertelorismo aparente fue descrito en el 16,1% de los casos (14/87), mientras que el 12,6% (11 de los 87 casos) presentó microftalmía, bilateral, en la mayoría de las ocasiones.

Entre los defectos más frecuentes del área craneofacial en la trisomía 13 figuran defectos tan severos como la anoftalmía, microftalmía o labio leporino, mientras que

en la trisomía 18 las anomalías más comunes de este área, son variaciones en el tamaño o en la forma de las estructuras, como pueden ser la micro-retrognatia, blefarofimosis, microstomía, desproporción craneofacial, occipucio prominente, etc.

2.- CUELLO, TRONCO.

Las estructuras del cuello y del tronco aparecieron alteradas en el 43,2% de los casos de trisomía 13 y en el 57,4% de los niños de trisomía 18. En la trisomía 13 los defectos más comunes fueron el cuello corto 16,2% (6/37) (Figura 7c), y el onfalocele que se observó en el 10,8% de los casos (4/37).

Por su parte en la trisomía 18 se observó una mayor variedad de defectos en esta zona. El más frecuente fue el esternón corto, detectado en el 12,6% (11/87) de los recién nacidos, seguido de la ausencia de costillas en el 11,4% (10/87), la separación excesiva de las mamilas en el 10,3% (9/87), y el onfalocele, también en el 10,3% (9/87) de los pacientes.

3.- EXTREMIDADES.

Fue el área corporal más afectada en los recién nacidos con trisomía 18 (Tabla 95), con el 95,4% de los casos con alteraciones a este nivel, y la segunda más afectada, por detrás del área craneofacial, en los pacientes con trisomía 13 (89,1%).

En la trisomía 13 el defecto más frecuente fue la polidactilia que se observó en 27 pacientes (72,9%) (Figura 7c). Esta fue siempre postaxial, excepto en tres casos, en uno de los cuales era sólo preaxial, en otro era una polisindactilia preaxial y postaxial, y en el tercer caso la localización de los dedos extras no fue especificada. En 4 de los 26 casos en los que se especificó la localización, la polidactilia afectaba a las cuatro

extremidades. En 10 niños sólo afectaba a las manos, en 2 casos sólo a los pies, en 2 casos sólo a una mano, en otros 2 sólo a un pie, en otros 3 a ambos pies y a una mano, y, por último, en 3 casos a un pie y a una mano del mismo lado. Cuando la polidactilia era unilateral (6 casos en total), el lado afectado fue en 5 ocasiones el derecho y en 1 ocasión el izquierdo.

Catorce pacientes con trisomía 13 mostraron diversas alteraciones de las estructuras o de la posición de los pies (37,8%). El defecto más frecuente fue el calcáneo prominente o pies en mecedora, evidente en 8 ocasiones (21,6%). Distintos tipos de contracturas, luxaciones o malas posiciones de las extremidades, excluidas las de los pies, con una intensidad y localización variable, se detectaron en 11 casos (29,7%).

En la trisomía 18, el defecto de extremidades más común fue la mala posición de los dedos las manos advertida en el 52,8% (46/87) de los casos. En la mayoría de éstos consistía en la sobreposición del segundo dedo sobre el tercero y del quinto sobre el cuarto, con la mano cerrada incluyendo al primer dedo. Este tipo de defecto en ocasiones es incorrectamente denominado como "mano trisómica", en una clara referencia a la alta frecuencia con la que se observa en las trisomías autosómicas, especialmente, en la trisomía 18 (Figura 8c). No obstante, como la mayoría de los defectos congénitos, no se trata de una anomalía específica o patognomónica de la trisomía 18, ni tan siquiera de las alteraciones cromosómicas, ya que se ha observado en síndromes y cuadros polimalformativos de las más diversas etiologías.

Los siguientes defectos en orden de frecuencia fueron la prominencia del calcáneo o pie "en mecedora", que se apreció en 41 de los 87 casos de trisomía 18 (47,1%), contracturas afectando a diversas articulaciones, en el 33,3% (29/87), la ausencia o la hipoplasia de uñas en el 25,2% (22/87), sindactilia en el 19,5% (17/87), otras malposiciones de pies como pies zambos, talo-valgos, etc, en el 14,9% (13/87). El

primer dedo de los pies dorsiflexionado, dedo "en martillo", fue observado en el 13,7% (12/87) de los casos; la agenesia o hipoplasia del primer metacarpiano se observó en 10 pacientes (11,4%). El pliegue simiesco en el 10,3% (9/87). También la desviación radial de las manos se detectó en 9 de los 87 pacientes (10,3%), mientras que la agenesia o hipoplasia de las falanges de los pies se observó en el 9,1% (8/87) de los pacientes. La polidactilia, tan frecuente en la trisomía 13, sólo se observó en 4 de los niños con trisomía 18 (4,5%).

4.- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y OJOS.

Entre los 37 casos de trisomía 13, se identificaron alteraciones del sistema nervioso central en 13 (35,1%). El defecto más común fue la microcefalia con 10 casos (27%), seguida de la holoprosencefalia con 9 (24,3%). La holoprosencefalia presentó un amplio margen de variabilidad clínica, desde formas muy severas alobares, con agenesia de gran parte de las estructuras medias del cerebro, hasta expresiones mínimas como la agenesia o hipoplasia de los tractos olfatorios. Habitualmente las formas más severas se asociaron con las manifestaciones extremas de dismorfia facial, de la categoría de ciclopía o etmocefalia, mientras que las formas más leves se acompañaron de signos faciales menores, como el hipotelorismo.

En las alteraciones del sistema nervioso central no se han incluido los defectos oculares, como la anoftalmía o la microftalmía. Si aceptamos los ojos como una parte del sistema nervioso central, el porcentaje de trisomías 13 que presentaron anomalías de éste se eleva hasta el 72,9% (27 casos).

Las alteraciones del sistema nervioso central y de los ojos se observaron con menor frecuencia en los pacientes con trisomía 18, manifestándose tan solo en un 17,2% (15/87) de los casos. El defecto más frecuente fue la espina bífida, evidente en un

6,8% (6/87) de los pacientes, seguida de la microcefalia y de la hidrocefalia, ambos defectos observados en el 4,5% (4/87) de los casos. Aún más raros fueron los defectos oculares en la trisomía 18. A este nivel, sólo se observó un coloboma de coroides (1,1%), un coloboma de iris (1,1%), y una opacidad corneal (1,1%).

4.- APARATOS CARDIOVASCULAR Y RESPIRATORIO.

Defectos cardiovasculares y respiratorios (Tabla 95) se advirtieron en el 29,7% (11/37) de los niños con trisomía 13 y en el 49,4% (43/87) de los afectados con trisomía 18.

En la trisomía 13, dentro de las alteraciones cardiorrespiratorias predominan las anomalías cardíacas y de ellas, las más frecuentes fueron la comunicación interventricular (5 casos, 13,5%), la persistencia del conducto arterioso (2 casos, 5,4%) y la comunicación interauricular (2 casos, 5,4%). Sólo se detectaron dos defectos del aparato respiratorio en la presente muestra de casos con trisomía 13. Se trataba concretamente de un niño (2,7%) que presentaba atresia de coanas y otro niño (2,7%) con una hipoplasia pulmonar, que era secundaria a una hernia diafragmática.

Por su parte, en la trisomía 18, la mayoría de estos defectos afectaban al sistema cardiovascular y más concretamente al corazón, mientras que los defectos respiratorios fueron raros en la presente muestra. Sólo se detectó un caso de atresia de coanas (1,1%), un caso de hipoplasia pulmonar (1,1%), también secundaria a una hernia diafragmática, y un caso con una rara hendidura longitudinal en la cara posterior de la tráquea (1,1%).



A



B



C

FIGURA 8

Aspectos clínicos de la Trisomía 18:

- A.** Paciente con desproporción craneo-facial, microstomía, blefarofimosis, nariz corta; **B.** Calcáneo prominente y primer dedo dorsiflexionado; **C.** Mano contracturada e hipoplasia de uñas.

Las cardiopatías más habituales en la trisomía 18, fueron las mismas que en la trisomía 13, es decir, la comunicación interventricular detectada en 26 casos (29,8%), la persistencia del conducto arterioso en 12 pacientes (13,7%), y la comunicación interauricular patente en 10 de los 87 casos (11,4%).

6.- RIÑÓN Y VIAS URINARIAS.

Los defectos renales y de las vías urinarias (Tabla 95) fueron detectaron en el 29,7% de los casos (11/37) con trisomía 13. Nefromegalia, en 5 casos (13,5%), hidronefrosis, en 2 casos (5,4%) y duplicidad ureteral, en otros 2 casos (5,4%), fueron las anomalías más comunes.

En la trisomía 18 se observaron alteraciones del aparato urinario en 15 de los 87 (17,2%) pacientes. El defecto más habitual fue la fusión renal o "riñón en herradura" que se presentó en 6 casos (6,8%). Las displasias renales fueron los defectos siguientes en orden de frecuencia, ocurriendo en 3 de los 87 casos (3,4%), seguidas de dilataciones pielocaliciales de distinta intensidad, que afectaban también a 3 pacientes (3,4%).

7.- OTROS ORGANOS INTERNOS:

Un 18,9% (7/37) de los niños con trisomía 13 manifestaron diversos defectos de los órganos o aparatos incluidos en la cavidad abdominal (Tabla 95), excluyendo los mencionados en los apartados anteriores. En tres casos (8,1%) se detectó una mala rotación intestinal. También en tres casos (8,1%) se encontraron divertículos de Meckel, y en dos casos (5,4%) se detectó una hernia diafragmática.

En la trisomía 18 los defectos de estos órganos internos, distintos de los ya comentados, se presentaron en el 24,1% (21/87) de los casos. Los más frecuentes fueron la atresia de esófago con fístula traqueoesofágica que fue advertida en 10 casos (11,4%), y la hernia diafragmática que afectó a 5 pacientes (5,7%).

8.- GENITALES.

El 45,9% (17/37) de los casos de trisomía 13 presentaron alteraciones genitales (Tabla 95). El porcentaje de varones con anomalías a este nivel fue del 86,6% (13 de 15 casos), siendo la alteración más frecuente la criptorquidia con 12 casos (80% de los varones). Por lo que respecta a las hembras, el 18,1% (4 de 22 casos) mostraron anomalías genitales. En 3 de estos 4 casos, las alteraciones fueron de los órganos genitales internos, concretamente útero tabicado o bicornue.

Por lo que respecta a la trisomía 18, las alteraciones de los órganos genitales estaban presentes en el 26,4% (23/87) de los pacientes. Los varones estaban afectados en el 47% (16/34) de las ocasiones, siendo el defecto más habitual, al igual que en la trisomía 13, la criptorquidia, detectada en 15 de los 34 casos (41,1%). Las hembras presentaron alteraciones genitales en el 13,2% (7/53) de los casos. Las anomalías genitales más comunes fueron la hipertrofia de clítoris en el 7,5% (4/53) de los casos, y la hipoplasia de labios mayores que fue patente en un 5,6% (3/53) de las pacientes.

9.- OTRAS ALTERACIONES.

Una serie de defectos difíciles de encuadrar se han incluido bajo el epígrafe de "otras alteraciones" (Tabla 95). En lo que respecta a la trisomía 13, comentar que en 2 casos (5,4%) se observó hipertensión.

Por último, en la trisomía 18 dentro de este grupo de las alteraciones difícilmente encuadrables por aparatos o por áreas corporales, las más frecuentes fueron la hipotonía, en el 5,7% (5/87), y la hipertonía, en el 4,5% (4/87) de los casos.

3.3.2.- Patrones de defectos.

En la sección de Material y Métodos se han definido los conceptos y los principales tipos de *patrones malformativos*. Por tanto, conviene sólo recordar que en algunos casos de trisomías ha sido posible identificar dentro del cuadro clínico global del paciente, un conjunto de alteraciones de las que se sabe, o se sospecha, que son secundarias a otro defecto, que se denominan, desde una perspectiva dismorfológica, como *secuencias*; o que tienen un origen común, habitualmente por la afectación de lo que se conoce como *zona morfogenética del desarrollo embrionario*. De esta forma, dichas alteraciones constituyen *defectos de zona de desarrollo (DZD)*. Para definir un defecto de zona de desarrollo en un determinado paciente, éste debe presentar al menos dos defectos que, por definición, sean la consecuencia de la alteración de la zona morfogenética de que se trate. También es posible, que entre los defectos que presenta el paciente, pueda reconocerse un patrón que encaje en alguno de los descritos como *asociaciones de alta frecuencia*. Este concepto hace referencia a un conjunto de defectos que suelen presentarse asociados con una frecuencia más elevada de lo que sería esperable por azar, de los que se desconoce la causa, y que no se ajustan a un modelo de herencia reconocible.

En la Tabla 96 se pueden observar los patrones de defectos identificados en los casos con trisomía 13.

TABLA 96**PATRONES DE DEFECTOS EN LA TRISOMIA 13**

TIPO DE PATRON	Nº DE OBSERVACIONES
SECUENCIAS:	1
Hernia diafragmática	1
D.Z.D.:	61
Acrorrenal	8
Articulaciones	10
Corazón	4
Digestivo	2
Disgenesia caudal	6
Genital	8
Holoprosencefalia	9
Línea media	9
Ojos	4
Urinario	1
ASOCIACIONES:	4
SCHISIS	4

En el 75,6% (28/37) de los casos pudo identificarse dentro del cuadro clínico general del paciente, algún conjunto de defectos encuadrables dentro del concepto de patrón malformativo de los tipos secuencia, DZD, o complejo malformativo. Sólo se detectó una secuencia (Tabla 96), concretamente correspondiente a una hernia diafragmática izquierda. El defecto secuencial o secundario a la hernia en este caso era una hipoplasia pulmonar bilateral.

Se han identificado 61 DZD correspondientes a diez diferentes zonas de desarrollo (Tabla 96). El más frecuente es el de articulaciones. Un 27% (10/37) de los pacientes

con trisomía 13 presentan varios defectos afectando a las extremidades. Los siguientes DZD en orden de frecuencia fueron el acrorrenal identificado en 8 de los 37 pacientes (21,6%), la holoprosencefalia, observada en el 24,3% (9/37) de los pacientes, y el genital en 8 casos (21,6%). Este último DZD, en 6 de los ocho casos fue detectado en varones, y en 2 en hembras.

En 6 casos (16,2%) se observaron varios defectos afectando todos ellos a la zona caudal. El 10,8% (4/37) de los casos presentaron varios defectos cardíacos. En esta misma proporción de casos (10,8%) se detectaron varios defectos del aparato digestivo, y también varios defectos de ojos (10,8%), mientras que varios defectos afectando al aparato urinario, fueron observados en 1 de los 37 pacientes (2,7%).

Con respecto a las asociaciones de alta frecuencia (Tabla 96), en la presente muestra de pacientes con trisomía 13, sólo se identificó un tipo de patrón clínico encuadrable como tal. Concretamente, se trataba de la asociación SCHISIS, que fue detectada en 4 casos, dos de ellos presentaron labio leporino asociado con hernia diafragmática y en otros dos el labio leporino se combinaba con un onfalocele. Por tanto, desde el punto de vista clínico la asociación, en los cuatro casos, se presentó parcialmente.

Se ha dejado para el final de este apartado el comentario del DZD de la línea media ya que va a ser objeto de un tratamiento especial por la enorme importancia que esta zona morfogénica de desarrollo tiene en las cromosomopatías. Podemos apreciar en la Tabla 96, que un 24,3% (9/37) de los casos de trisomía 13 presentaron al menos dos malformaciones afectando a la línea media (lo que constituye, por tanto, un DZD de línea media). En la Tabla 97 se muestran los tipos de combinaciones de defectos afectando a esta zona de desarrollo.

TABLA 97

COMBINACIONES DE DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA EN LA TRISOMIA 13

DEFECTOS / CASOS	4	9	11	14	16	21	25	27	31
CARDIOPATIA	+	+	+	+	+		+		+
HOLOPROSENCEFALIA			+		+	+	+		+
H. DIAFRAGMATICA	+		+						
LABIO LEPORINO	+	+	+				+	+	
ONFALOCELE					+	+	+	+	
PALADAR HENDIDO				+					

Las combinaciones de defectos de la línea media más frecuentes son la de cardiopatía y holoprosencefalia, detectada en 4 de los 37 casos de trisomía 13 (10,8%) y la de cardiopatía y fisuras labiales también observada en 4 casos (10,8%). Más de dos defectos de la línea media fueron detectados en 4 pacientes (10,8%), los casos con los números 4 y 16 de la Tabla 97 presentaban tres de estos defectos, cada uno de ellos, y los números 11 y 25 tenían combinaciones de cuatro defectos de la línea media.

Para investigar la existencia de posibles asociaciones preferenciales entre los defectos de la línea media que se pueden observar en la Tabla 97, fueron analizados, en el total de casos con trisomía 13, mediante modelos de regresión logística. Estos modelos analizan todos los defectos y todas las interacciones entre ellos. Los resultados de este análisis mostraron que no parece existir en nuestra muestra de trisomías 13, ningún tipo de asociación preferencial entre los defectos que afectan a la línea media.

TABLA 98**PATRONES DE DEFECTOS EN LA TRISOMIA 18**

TIPO DE PATRON	Nº DE OBSERVACIONES
SECUENCIAS:	15
Atresia de esófago	7
Espina bífida	4
Hernia diafragmática	1
Lateralidad izquierda	1
"Pierre Robin"	1
D.Z.D.:	122
Acrorrenal	6
Articulaciones	55
Columna	1
Corazón	17
Digestivo	2
Disgenesia caudal	3
Genital	3
Holoprosencefalia	1
Línea media	20
Ojos	1
Primeros arcos	3
Sistema nervioso central	2
Urinario	7
ASOCIACIONES:	7
SCHISIS	1
VACTERL	6

En relación a los 87 casos de trisomía 18, en 67 (77%) se identificó alguna de las entidades que hemos incluido bajo el nombre de patrones malformativos o patrones de defectos. En la Tabla 98 se muestran los distintos tipos de patrones malformativos y el número de veces que se ha presentado cada uno de ellos en la presente muestra.

Secuencias malformativas (Tabla 98) fueron advertidas en 14 pacientes (17,2%). Los defectos principales, o cabeceras de la secuencia, fueron la atresia de esófago en 6 ocasiones (6,8%), la espina bífida en 3 ocasiones (3,4%), la hernia diafragmática en 2 (2,2%), la micrognatia en 1 caso (1,1%) de secuencia de "Pierre Robin", y la alteración de la lateralidad en 1 caso (1,1%).

Defectos de zona de desarrollo (Tabla 98) se observaron en 64 casos (73,5%). Los defectos de zona de desarrollo pertenecían a 13 tipos diferentes. El más frecuente de ellos fue el de articulaciones que se detectó en 55 casos (63,2%). A continuación, los defectos de zona de desarrollo de la línea media en 20 casos (22,9%), del corazón en 17 casos (19,5%), de la zona urinaria en 7 casos (8%), y de la zona acrorrenal en 6 casos (6,8%). Disgenesia caudal, diversas anomalías genitales y alteraciones de los primeros arcos branquiales se observaron, cada una de ellas, en 3 pacientes (3,4%); alteraciones del sistema nervioso central y del digestivo se presentaron en 2 casos (2,2%). Por último, en 1 caso (1,1%) se detectaron alteraciones de la zona de desarrollo de la columna, 1 caso de holoprosencefalia (1,1%), y también en 1 caso (1,1%) varios defectos afectando a los ojos.

Se han observado 7 casos en los que fue posible identificar un conjunto de defectos encuadrables dentro del espectro fenotípico descrito para las asociaciones de *SCHISIS* y *VACTERL*. Un caso (1,1%), el número 80, presentó dos defectos de cierre de los cuatro descritos como integrantes de la asociación *SCHISIS*. De igual forma, seis casos (6,8%) de la presente muestra (los números 2, 5, 22, 39, 41 y 76), tenían al menos tres de los siete tipos de anomalías que componen la asociación *VACTERL*.

Al igual que hicimos en la trisomía 13, en la Tabla 99 se especifica el tipo de defectos que presentaron los casos en los que fue observado un defecto de la zona de desarrollo de la línea media.

TABLA 99

COMBINACIONES DE DEFECTOS DE LA LINEA MEDIA EN LA TRISOMIA 18

DEFECTOS / CASOS	1	2	3	5	9	16	18	22	23	28	30	38	39	42	46	50	53	80	85	87
ANO IMPERFORADO				+																
ATRESIA DE ESOFAGO			+	+	+		+	+	+				+				+			+
CARDIOPATIA	+	+			+	+		+	+	+	+	+		+	+	+				
COLUMNA				+																
D. TUBO NEURAL			+				+			+	+						+			
ECTOPIA CORDIS																		+		
HENDIDURA TRAQUEAL												+								
H. DIAFRAGMATICA								+				+		+						
HOLOPROSENCEFALIA																			+	
LABIO LEPORINO	+			+					+							+		+		
ONFALOCELE		+													+			+	+	+
PALADAR HENDIDO						+							+							

Un total de 20 casos con trisomía 18 presentaron una extensa alteración de la línea media. Los defectos más frecuentes de esta zona fueron las cardiopatías con 12 casos, seguidas de las atresias de esófago, con 8 observaciones, y de los defectos del tubo neural, las fisuras labiales y el onfalocele, presentes en cinco casos cada uno de ellos. De estos 20 casos, 15 presentaban dos defectos de la línea media, 4 casos, los números 22, 23, 38 y 80, tenían tres defectos, y sólo el caso número 5 presentaba cuatro defectos de la línea media.

También en los casos de trisomía 18 se analizaron los defectos de la línea media utilizando diversos modelos de regresión logística, con el objetivo de detectar posibles

asociaciones entre algunos de los defectos. Presumiblemente, la detección de algún tipo de asociación entre dos o varios defectos, haría pensar en la posible existencia de una vía patogénica a través de la cual el material cromosómico extra tendiera a expresarse preferencialmente. Los resultados del análisis han mostrado una única asociación estadísticamente significativa (p de Fisher = 0,01) entre el *ano imperforado* y las *alteraciones de la columna*. Sin embargo, al ser un hallazgo a posteriori, hemos aplicado el *test de Bonferroni* que ha resultado en un valor de $p = 0,51$, que no es estadísticamente significativo.

3.3.2.1.- Asociaciones de defectos de zona de desarrollo.

Trisomía 13

Entre los 27 casos que presentaron algún tipo de patrón malformativo, en 12 pacientes se observó la presencia de más de una zona de desarrollo alterada. Las distintas combinaciones de estas zonas de desarrollo se muestran en la Tabla 100.

Con la excepción de los casos con los números 1, 2 y 20 de la Tabla 100, el resto de los casos con dos o más DZD, tienen algún tipo de combinación que incluye defectos de zona de desarrollo acrorrenal, caudal, holoprosencefalia, o línea media. La combinación de zona caudal, línea media y la holoprosencefalia se observa en dos casos, los números 11 y 21. La combinación formada por las zonas acrorrenal, caudal y línea media se ha detectado en el caso 9, mientras que el caso número 31 presenta afectación de las zonas acrorrenal, línea media, y holoprosencefalia. La presencia de estos cuatro DZD sólo se ha detectado en el caso número 25.

Hemos aplicado modelos de regresión logística en el total de casos con trisomía 13, para intentar detectar posibles asociaciones preferenciales. Los resultados ponen de manifiesto que existe una relación entre los siguientes DZD: disgenesia caudal y acrorrenal, disgenesia caudal y ojos, y por último entre digestivo y genital. Los valores obtenidos se muestran en la Tabla 101.

TABLA 100												
ASOCIACIONES DE DEFECTOS DE ZONA DE DESARROLLO EN LA TRISOMIA 13												
CASOS	1	2	8	9	11	13	14	16	20	21	25	31
DZD ACORREN.		+	+	+		+	+				+	+
DZD ARTICULAC.		+						+	+			+
DZD CORAZON		+			+			+				+
DZD DIGESTIVO	+							+				
DZD DIS. CAUDAL			+	+	+	+				+	+	
DZD GENITAL	+							+	+			
DZD HOLOPROSE.	+				+			+		+	+	+
DZD LINEA MEDIA				+	+		+	+		+	+	+
DZD OJOS			+		+	+						
DZD URINARIO		+										

Hemos aplicado el *test de Bonferroni* a todos los resultados mostrados en la Tabla 101, por ser asociaciones detectadas a posteriori. Podemos observar que sólo la asociación entre displasia caudal y el DZD acrorrenal mantiene una relación estadísticamente significativa después del test. En la parte superior de la tabla en la que se analizan estos dos DZD, apreciamos que de los 29 niños que no tienen el DZD acrorrenal, sólo 1 tiene displasia caudal, y de los 8 que tienen el DZD acrorrenal, 5 tienen además displasia caudal. El OR de esta asociación es de 46,67 y la *p de Fisher* da un valor de 0,0007. Tras el *test de Bonferroni* se sigue manteniendo la significación

estadística, si bien ahora el valor es al 4%, ya que éste es un test altamente restrictivo.

TABLA 101

MODELOS DE REGRESION COMBINANDO DZD EN LA TRISOMIA 13

	DISGENESIA CAUDAL	
	+	-
ACRORRENAL	- 28	1
	+ 3	5

OR = 46,67 (3,06 - 2279,42) *p* Fisher = 0,0007 Bonferroni = 0,04

	DISGENESIA CAUDAL	
	+	-
OJOS	- 30	1
	+ 3	3

OR = 30,00 (1,52 - 1623,20) *p* Fisher = 0,0096 Bonferroni = 0,33

	DIGESTIVO	
	+	-
GENITAL	- 31	4
	+ 0	2

***p* Fisher = 0,022 Bonferroni = 0,978⁴⁵ = ?**

Trisomía 18

Entre los 67 pacientes con trisomía 18 que presentaron algún DZD, en 28 casos se observó la presencia de dos o más DZD. En la Tabla 102 se muestran las combinaciones de DZD observadas en estos pacientes.

En un 32,1% de los casos (28/87) con trisomía 18 se han identificado defectos afectando a más de dos zonas de desarrollo (Tabla 102). La zona de articulaciones estaba alterada en todos los pacientes que presentaron varios DZD, excepto en cuatro casos, los números 39, 42, 50, y 87.

Las combinaciones de DZD más frecuentes son las que incluyen las zonas de desarrollo de las articulaciones, el corazón y la línea media. En 24 de los 28 casos (85,7%), existía algún tipo de combinación con estas tres zonas de desarrollo: en 8 casos se detectó la afectación de las articulaciones y el corazón, en otros 9 casos la de articulaciones y línea media, en 7 casos corazón y línea media, y por último, en 5 se observó la alteración de las articulaciones, del corazón y de la línea media.

Los modelos de regresión logística aplicados sobre el total de casos de trisomía 18 para la detección de posibles asociaciones preferenciales dentro del patrón malformativo global, aportaron relaciones entre los siguientes DZD: columna y digestivo, y entre genitales y ojos. Ninguna de estas relaciones mantuvo la significación estadística después del *test de Bonferroni*, por lo que hay que asumir que las relaciones halladas podrían ser debidas al azar.

TABLA 102

ASOCIACIONES DE DEFECTOS DE ZONA DE DESARROLLO EN LA TRISOMIA 18

CASOS / DZD	ACR	ART	COL	COR	DIG	DC	GEN	HOL	LM	OJO	PA	SNC	URI
1		+		+			+		+	+			
2	+	+		+	+				+				+
3		+							+				
4	+	+		+		+	+						+
5		+	+		+				+				
7		+										+	
8		+		+									
9		+							+				
14		+									+		+
15	+	+		+									+
16		+							+				
22	+	+							+				
23		+							+				
28		+		+					+				
30		+		+					+				
38	+	+		+		+			+				
39	+								+				+
42				+					+				
43		+		+							+		
50				+					+				
53		+							+				
54		+		+									
64		+		+							+		
71		+		+									
76		+		+		+							+
80		+							+				
85		+						+	+				
87									+				+

ACR: acrorrenal; ART: articulaciones; COL: columna; COR: corazón; DIG: digestivo; DC: diplasia caudal; GEN: genital; HOL: holoprosencefalia; LM: línea media; OJO: ojos; PA: primeros arcos; SNC: sistema nervioso central; URI: urinario

3.3.3.- Especificidad de los defectos de zona de desarrollo.

Con el objetivo de detectar si alguno de los DZD es más frecuente en las trisomía 13 y 18, que en otros cuadros malformativos de distintas etiologías, hemos estudiado la

frecuencia con la que se presentan estos DZD en las trisomías 13 y 18, y en otros grupos de polimalformados y síndromes de la base de datos del ECEMC. En la Tabla 103 mostramos los DZD estudiados en los síndromes autosómicos dominantes (AD), autosómicos recesivos (AR), resto de los síndromes, incluidos aquellos de etiología incierta (RS), trisomía 13 (T13) y trisomía 18 (T18). La primera hilera de números, grandes y en negrilla, corresponde al número de observaciones del DZD en el síndrome correspondiente. Debajo, en números más pequeños se indica el porcentaje, cifra central en negrilla, con sus correspondientes límites de confianza. Veamos un ejemplo: en los síndromes autosómicos dominantes (AD), que son un total de 145 casos, se ha observado un caso en el que se identificó un DZD acrorrenal, lo que supone el 0,68% (límite de confianza inferior 0,01, y superior 3,84) de los casos con síndromes autosómicos dominantes.

En la Tabla 104 mostramos como se distribuyen los mismos DZD en las trisomías 13 y 18, y en el grupo de polimalformados de causa desconocida con estudio citogenético normal (PO), en el grupo de embriofetopatías (EF), y en el resto de los síndromes cromosómicos (SC), excluidas, lógicamente, las trisomías 13 y 18. La comparación entre estos resultados nos ofrece información sobre la posible especificidad de algunos DZD, y en definitiva, sobre la posible existencia de vías patogénicas propias en los distintos cuadros polimalformativos.

De las Tablas 103 y 104 se deduce que algunos DZD se presentan con mayor frecuencia en las trisomías 13 y 18, que en los otros síndromes o cuadros malformativos. Los valores subrayados corresponden a esos DZD que son más frecuentes en las trisomías que en los otros cuadros, como se puede inferir por la no imbricación de los límites de confianza. El DZD de articulaciones es más característico de la trisomía 18, que de cualquier otro cuadro polimalformativo, sea cual sea su etiología.

TABLA 103

**FRECUECIA DE LOS DZD EN LOS POLIMALFORMADOS Y SINDROMES,
Y EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18.**

Nº DE CASOS =	AD 145	AR 142	RS 172	T13 37	T18 87
ACR.	1 0,01- 0,68 -3,84	5 1,14- 3,52 -8,21	2 0,14-1,16-4,20	8 <u>9,33-21,6-42,6</u>	6 2,53- 6,89 -15,0
ART.	10 3,30- 6,89 -12,7	27 12,5- 19,0 -27,7	29 11,3-16,8-24,2	10 12,9-27,0-49,7	55 <u>47,6-63,2-82,3</u>
COL.	2 0,16-1,37-4,98	6 1,55- 4,22 -9,19	0 0,00-0,00-2,14	0 0,00-0,00-9,97	1 0,02-1,14-6,4
COR.	4 0,75- 2,75 -7,06	10 3,37- 7,04 -12,9	6 1,28- 3,48 -7,59	4 2,94- 10,8 -27,7	17 11,3- 19,5 -31,2
D.C.	2 0,16-1,37-4,98	25 11,4- 17,6 -26,0	3 0,35-1,74-5,09	6 5,95- 16,2 -35,3	3 0,7- 3,44 -10,0
GEN.	3 0,42- 2,06 -6,04	8 2,43- 5,63 -11,1	3 0,35-1,74-5,09	8 9,33-21,6-42,6	3 0,7- 3,44 -10,0
HOL.	0 0,00-0,00-2,54	2 0,17-1,40-5,08	0 0,00-0,00-2,14	9 <u>11,1-24,3-46,2</u>	1 0,02-1,14-6,4
L.M.	2 0,16-1,37-4,98	6 1,55- 4,22 -9,19	0 0,00-0,00-2,14	9 <u>11,1-24,3-46,2</u>	20 <u>14,0-22,9-35,5</u>
OJO.	2 0,16-1,37-4,98	4 0,76- 2,81 -7,21	0 0,00-0,00-2,14	4 2,94- 10,8 -27,7	1 0,02-1,14-6,4
P.A.	9 2,83- 6,20 -11,8	2 0,17- 14,0 -5,08	2 0,14-1,16-4,20	0 0,00-0,00-9,97	3 0,7- 3,44 -10,0
SNC.	2 0,16-1,37-4,98	12 4,36- 8,45 -14,7	1 0,01- 0,58 -3,23	0 0,00-0,00-9,97	2 0,27- 2,29 -8,30
URI.	1 0,01- 0,68 -3,84	8 2,43- 5,63 -11,1	2 0,14-1,16-4,20	1 0,06- 2,70 -15,0	7 3,23- 8,04 -16,5

AD: Síndromes Autosómicos Dominantes; AR: Síndromes Autosómicos Recesivos; RS: Resto de los Síndromes; T13: Trisomía 13; T18: Trisomía 18; ACR.: DZD Acrorrenal; ART.: DZD de Articulaciones; COL.: DZD de Columna; COR.: DZD de Corazón; D.C.: Displasia Caudal; GEN.: DZD de Genitales; HOL.: DZD de Holoprosencefalia; L.M.: DZD de Línea Media; OJO.: DZD de Ojos; P.A.: DZD de Primeros Arcos; SNC.: DZD de Sistema Nervioso Central; URI.: DZD de Riñón y Vías Urinarias.

TABLA 104

**FRECUENCIA DE LOS DZD EN LOS POLIMALFORMADOS Y SINDROMES,
Y EN LAS TRISOMIAS 13 Y 18.**

Nº DE CASOS =	PO 2361	EF 127	SC 1539	T13 37	T18 87
ACR.	19 0,48- 0,80 -1,25	2 0,19-1,57-5,68	0 0,00-0,00-0,23	8 <u>9,33-21,6-42,6</u>	6 2,53- 6,89 -15,0
ART.	219 8,08- 9,27 -10,6	2 0,19-1,57-5,68	17 0,64-1,10-1,76	10 <u>12,9-27,0-49,7</u>	55 <u>47,6-63,2-82,3</u>
COL.	95 3,25- 4,02 -4,92	14 6,02-11,0-18,5	3 0,04-0,19-0,56	0 0,00-0,00-9,97	1 0,02-1,14-6,40
COR.	365 13,9- 15,4 -17,1	13 5,45-10,2-17,5	38 1,74-2,46-3,39	4 2,94-10,8-27,7	17 11,3- 19,5 -31,2
D.C.	127 4,48- 5,37 -6,40	13 5,45-10,2-17,5	12 0,40-0,77-1,36	6 5,95-16,2-35,3	3 0,7-3,44-10,0
GEN.	47 1,46-1,99-2,64	3 0,48-2,36-6,90	8 0,22-0,51-1,02	8 <u>9,33-21,6-42,6</u>	3 0,7-3,44-10,0
HOL.	44 1,35- 1,86 -2,50	1 0,01-0,78-4,38	2 0,01-0,12-0,46	9 <u>11,1-24,3-46,2</u>	1 0,02-1,14-6,40
L.M.	91 3,10- 3,85 -4,73	9 3,24-7,08-13,4	1 0,01-0,12-0,36	9 11,1- 24,3 -46,2	20 <u>14,0-22,9-35,5</u>
OJO.	48 1,49- 2,03 -2,69	8 2,71- 6,29 -12,4	6 0,14-0,38-0,84	4 2,94-10,8-27,7	1 0,02-1,14-6,40
P.A.	185 6,74- 7,83 -9,05	2 0,19-1,57-5,68	5 0,10-0,32-0,75	0 0,00-0,00-9,97	3 0,7-3,44-10,0
SNC.	45 1,38- 1,90 -2,55	7 2,21- 5,51 -11,3	4 0,07-0,25-0,66	0 0,00-0,00-9,97	2 0,27- 2,29 -8,30
URI.	132 4,67- 5,59 -6,63	2 0,19-1,57-5,68	4 0,07-0,25-0,66	1 0,06-2,70-15,0	7 3,23- 8,04 -16,5

AD: Síndromes Autosómicos Dominantes; AR: Síndromes Autosómicos Recesivos; RS: Resto de los Síndromes; T13: Trisomía 13; T18: Trisomía 18; ACR.: DZD Acrorrenal; ART.: DZD de Articulaciones; COL.: DZD de Columna; COR.: DZD de Corazón; D.C.: Displasia Caudal; GEN.: DZD de Genitales; HOL.: DZD de Holoprosencefalia; L.M.: DZD de Línea Media; OJO.: DZD de Ojos; P.A.: DZD de Primeros Arcos; SNC.: DZD de Sistema Nervioso Central; URI.: DZD de Riñón y Vías Urinarias.

Lo mismo podemos opinar de los DZD acorrenal y holoprosencefalia en la trisomía 13, ya que ambos se presentan con mayor frecuencia en esta entidad que en ninguna otra. La afectación de la línea media en las trisomías 13 y 18 es mucho más frecuente que en los otros grupos, excepto cuando hacemos la comparación con las embriofetopatías, con la que se observa un solapamiento de los límites de confianza.

3.3.4.- Comparación entre el cuadro clínico de las trisomías 13 y 18.

Defectos o patrones discriminantes.

Como hemos podido comprobar en las tablas y apartados anteriores, muchos de los defectos comentados, son compartidos por ambas trisomías. No son raras las ocasiones en las que existe un notable imbricación, incluso, del cuadro clínico completo. Para intentar evaluar esta posible semejanza del espectro fenotípico de las trisomías 13 y 18, presentamos los resultados de la aplicación del modelo utilizado por Taylor (1968) cuya finalidad era intentar averiguar que defectos eran más propios de la trisomía 13, y cuales lo eran de la trisomía 18. Esta autora denominó a este método como *cociente discriminatorio*, y consiste en dividir el porcentaje con el que un determinado defecto se presenta en la trisomía 18, por el porcentaje con el que ese mismo defecto se presenta en la trisomía 13. Entre los posibles resultados derivados de tal división, se han elegido arbitrariamente dos valores, que al igual que hizo Taylor han sido 0,5 y 1,5, que se utilizan en la labor de discriminación, de modo, que si el resultado de la división es superior a 1,5 se asume que ese defecto es más propio de la trisomía 18 que de la 13. Si el resultado del cociente es inferior a 0,5, puede pensarse que el defecto es más característico de la trisomía 13 que de la 18. Todos aquellos resultados que queden comprendidos entre los valores 0,5 y 1,5, corresponderán a defectos que no son característicos ni de una ni de otra trisomías,

es decir, son los defectos que definen el área común, de superposición o solapamiento.

En la Tabla 105 se presentan los resultados de la aplicación del cociente de discriminación (Taylor, 1968) en la presente muestra de trisomías 13 y 18. Dicho cociente se ha aplicado a los defectos más frecuentes de ambas trisomías, así como a la totalidad de las áreas corporales afectadas, presentadas en la Tabla 95, y también a los DZD y asociaciones incluidos dentro de los patrones malformativos (Tablas 96 y 97). En los defectos que han resultado característicos de una u otra trisomías, se ha indicado a continuación y entre paréntesis el valor resultante de aplicar el cociente discriminatorio. Cuando un determinado defecto no tenía representación en alguna de las trisomías, el resultado del cociente fue cero o infinito, según los casos. Estos defectos son los que se incluyen al principio de la lista.

De los resultados mostrados en la Tabla 105 puede deducirse que hay una serie de defectos "exclusivos" de la trisomía 13 o de la trisomía 18, un grupo importante de defectos que se asocian con mayor frecuencia a una que a otra trisomía, y unas áreas corporales y zonas de desarrollo que se alteran o malforman más habitualmente en una o en otra trisomía. Estos defectos, áreas corporales o zonas de desarrollo son los que otorgan singularidad al síndrome, a la vez que actúan como elementos discriminatorios. Los defectos más característicos de la trisomía 13 son en su mayor parte malformaciones severas, afectando principalmente al sistema nervioso central y a los ojos. La agenesia de premaxila, anoftalmía, aplasia cutánea del cuero cabelludo, y nefromegalia, han sido defectos que sólo se han detectado en la trisomía 13, en la presente muestra de casos. Los siguientes defectos en orden de menor a mayor valor del cociente, han sido la polidactilia postaxial (*cociente* = 0,01), la holoprosencefalia (0,04), la hipoplasia de pene (0,07), el coloboma de iris (0,1), la microcefalia (0,1), la desviación cubital de las manos (0,2), el labio leporino (0,2), y la microftalmía (0,2).

TABLA 105

COCIENTE DE DISCRIMINACION: % TRISOMIA 18 / % TRISOMIA 13

**COCIENTE < 0,5
CARACTERISTICAS
DE T.13**

**COCIENTE 0,5-1,5
AREA DE
SOLAPAMIENTO**

**COCIENTE > 1,5
CARACTERISTICAS
DE T.18**

1.- DEFECTOS:

Ag. de premaxila (0)
Anoftalmía (0)
Apl. cutis c. cabelludo (0)
Nefromegalia (0)
Polidactilia postax. (0,01)
Holoprosencefalia (0,04)
Hipoplasia de pene (0,07)
Coloboma de iris (0,1)
Microcefalia (0,1)
Desv. cubital manos (0,2)
Labio leporino (0,2)
Microftalmía (0,2)

Ausencia de costillas
Clinodactilia
Criptorquidia
Dehiscencia de suturas
Hernia diafragmática
Malposición pies
Onfalocele
Orejas displásicas
Blefarofimosis (2,7)
Fusiones renales (2,5)
Persistencia del ductus (2,5)
Sindactilia (2,4)
Comunic. interventricular (2,2)
Comunic. interauricular (2,1)
Pies en mecedora (2,1)

Ag. / hipoplasia de uñas (∞)
Alt. del primer rayo (∞)
Atresia de esófago (∞)
Esternón corto (∞)
Microstomía (∞)
Micro-retrognatia (4,2)
Contracturas (4,1)
Defectos Tubo Neural (2,9)

2.- AREAS, APARATOS, SISTEMAS:

OJOS (0,02)
SISTEMA NERVIOSO (0,4)

CRANEOFACIAL
CUELLO-TRONCO
EXTREMIDADES
GENITALES
OTROS ORG. INTERNOS
URINARIO

CARDIOVASCULAR (1,6)

3.- ZONAS DE DESARROLLO:

OJOS (0,1)
SNC-HOLOPROSENC. (0,1)
CAUDAL (0,2)
ACRORRENAL (0,3)
DIGESTIVO (0,4)

LINEA MEDIA
COLUMNA (∞)
URINARIO (2,9)
ARTICULACIONES (2,3)
CORAZON (1,8)

PRIMEROS ARCOS (∞)

4.- COMPLEJOS Y ASOCIACIONES:

SCHISIS (0,1)

VACTERL (∞)

Por su parte, en la trisomía 18, los defectos exclusivos, aquellos que no aparecen en la 13, han sido la agenesia o hipoplasia de uñas, las alteraciones del primer rayo de las extremidades, la atresia de esófago, el esternón corto y la microstomía. El resto de los defectos característicos de la trisomía 18 se han ordenado de mayor a menor valor del cociente y, después de los mencionados, los más discriminatorios o más característicos de la trisomía 18 son la micro-retrognatia (*cociente* = 4,2), las contracturas (4,1), los defectos del cierre del tubo neural (2,9), la blefarofimosis (2,7), la persistencia del ductus y las fusiones renales, ambos con cocientes de 2,5, la sindactilia (2,4), la comunicación interventricular (2,2), y finalmente la comunicación interauricular y los pies en mecedora, con unos valores del cociente de 2,1.

Al observar las áreas y/o aparatos que se afectan más característicamente en la trisomía 13 en comparación con la 18, observamos en la Tabla 105 que, de nuevo, aparecen los ojos (*cociente* = 0,02) y el sistema nervioso central (0,4). En los DZD más característicos de la trisomía 13, aparecen el de sistema nervioso central, a expensas de la alta frecuencia de holoprosencefalia, y el de ojos, ambos con cocientes de 0,1, la disgenesia del polo caudal (0,2), el acrorrenal (0,3), y el digestivo (0,4).

Los defectos considerados integrantes de la asociación SCHISIS (*cociente* = 0,1), parece más probable que se presenten juntos en pacientes con trisomía 13 que en aquellos con trisomía 18.

Por su parte, el conjunto de anomalías característico de la trisomía 18, está formado por una parte por defectos menores, leves o que bien pudieran encuadrarse como un conjunto de *signos dismórficos*, que se combinan, por otra parte, con ciertas malformaciones afectando principalmente a los órganos internos. Por aparatos, el cardiovascular (*cociente* = 1,6) resulta más afectado en la trisomía 18 que en la 13.

Dentro de los DZD, son más característicos de la trisomía 18, el de primeros arcos y el de columna, que se presentaron exclusivamente en pacientes con trisomía 18, el de riñón y vías urinarias (*cociente* = 2,9), el de articulaciones (2,3), y el de corazón (1,8).

Por último, los defectos que componen la asociación de *VACTERL* se presentaron de forma conjunta, sólo en algunos casos de trisomía 18 y no en los pacientes con trisomía 13.

ABRIR DISCUSIÓN

